

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

No 661

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcelle WETZLAR

Née le 17 juin 1912, à Paris

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

AZOTÉMIES VASO-MOTRICES

Président : M. LÖEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, RUE RACINE, 15

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcelle WETZLAR

Née le 17 juin 1912, à Paris
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

AZOTÉMIES VASO-MOTRICES

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, RUE RACINE, 15

1940

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY.
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉYY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY..... Pathologie médicale.
BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) Hydrologie.
BONNET..... Bactériologie.
BOULANGER.. Chimie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BROUET..... Pathologie médicale.
BULLIARD.... Histologie.
CACHERA Pathologie médicale.
CORDIER..... Anatomie.
COSTE..... Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.
DELARUE Anatomie pathologique.
DELAY Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)... Physique.
DESOILLE.... Médecine légale.
DIGONNET.... Obstétrique.
DOGNON..... Physique.
FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
cale.
GALLIARD.... Parasitologie.
GARCIN..... Pathologie médicale.
M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
GIROUD..... **Histologie.**
HAGUENAU... Pathologie médicale.
HALPHEN.... Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON..... Hygiène.
LACOMME..... Obstétrique.
LANTUÉJOL. Obstétrique.
LAVIER..... Parasitologie.
LELONG..... Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LENÈGRE Pathologie médicale.
M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
MARCHAL ... Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET... Pathologie médicale.
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
PATEL..... Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
RENARD..... Ophtalmologie.
RICHET..... Physiologie.
SÉNÈQUE.... Pathologie chirurgicale.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU..... Obstétrique.
TURPIN..... Pathologie médicale.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
LE LORIER..... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROcq	
CATHALA.....		CADENAT	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY.....	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE.....	Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Trop faible gage de ma tendresse et de
ma gratitude infinie pour tout ce que je leur
dois.*

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

Avec toute mon affection.

A MA TANTE

A MES COUSINS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Hommage de notre respectueuse grati-
tude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ET. MAY

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et guidée dans son élaboration.*

*En témoignage de notre reconnaissance,
de notre sincère admiration et de tout notre
dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Nous le prions d'accepter nos plus vifs
remerciements pour l'aide inestimable et le
précieux enseignement qu'il nous a prodigés
avec tant de sollicitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MONDOR

Professeur de Pathologie Chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital Bichat

*Pour l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de
nous témoigner, qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. LEMAIRE

*L'année passée dans son service de-
meure un des plus beaux souvenirs de nos
études.*

A NOS MAÎTRES DE STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ BLOCH
MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON KINDBERG
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. METZGER
MONSIEUR LE DOCTEUR M. HAMBURGER
MONSIEUR LE DOCTEUR L. BABONNEIX
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMAIRE
MONSIEUR LE DOCTEUR J. HUBER
MONSIEUR LE DOCTEUR ET. MAY

A NOS AUTRES MAITRES DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR CH. DEBRAY

Ancien interne des Hôpitaux
Chef de Clinique à la Faculté

*Qui a bien voulu, au sujet de ce travail,
nous donner d'utiles conseils et nous prêter
son concours inappréciable.*

*Nous l'assurons de toute notre reconnaissance
et de notre sincère amitié.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES AZOTÉMIES VASO-MOTRICES

INTRODUCTION

Le travail qui va suivre a pour point de départ un cas d'hyperazotémie aiguë et d'évolution favorable, survenue au cours d'un épisode pulmonaire infectieux grippal, observé avec M. E. MAY.

Dans cette observation, toute une série d'arguments que nous exposerons plus loin, permettent de conclure avec une très grande vraisemblance à l'origine vaso-motrice des accidents observés.

La conception *vaso-motrice* d'une certaine azotémie qui prend place dans le grand groupe dit « des sympathoses », rejoint — d'une part les études expérimentales de M. REILLY et de son école sur le rôle du sympathique dans un grand nombre de manifestations pathologiques, — d'autre part, celles de M. TZANCK à qui l'on doit d'avoir réuni, dans la classe des intolérances individuelles, une foule de faits de cet ordre, capables d'intéresser tous les organes et tous les tissus de l'économie.

Partant de là, nous nous sommes proposé de grouper les faits épars dans la littérature, dans lesquels l'azotémie dépend, non pas d'une néphrite à proprement parler, c'est-à-dire d'une inflammation ou d'une atteinte toxique diffuse du parenchyme rénal, mais d'un trouble purement *neuro-végétatif* agissant par l'intermédiaire d'un dérèglement vaso-moteur. Beaucoup de ces phénomènes sont déjà connus et ont donné lieu à divers travaux d'ordre clinique ou expé-

rimental. Il nous a semblé qu'il y avait intérêt à les réunir, à les compléter par quelques recherches personnelles et à présenter ainsi dans un tableau d'ensemble ce chapitre nouveau de la pathologie rénale.

Il nous paraît difficile de limiter exactement le sujet ; en effet, il n'existe le plus souvent aucun critère certain de l'origine vaso-motrice des troubles cliniques observés, puisque ces modifications circulatoires se passent au sein d'un parenchyme inaccessible à l'examen direct.

Il en résulte que notre travail présente un côté conjectural : c'est pourquoi, avant qu'on soit en droit de les classer dans le groupe qui nous occupe, les phénomènes cliniques devront être soumis à une critique assez serrée.

Cette classification dépendra de divers caractères qui permettront d'admettre avec une grande vraisemblance la nature vaso-motrice des accidents constatés.

Parmi ces caractères, nous retiendrons essentiellement :

1^o *Les conditions étiologiques*, qui permettent d'éliminer l'hypothèse d'une inflammation ou d'une intoxication.

2^o *La coexistence d'autres manifestations vaso motrices* directement constatables,

3^o *L'évolution particulière de l'azotémie : allure paroxysmique* avec possibilité de guérison rapide et complète

4^o *L'absence ou tout au moins la faible importance relative des signes habituels des néphrites.*

5^o *Les constatations anatomiques : lésions congestives ou hémorragiques sans signes de néphrite véritable.*

De tels faits évoquent l'idée d'un trouble vaso-moteur bien plus que d'une lésion profonde.

HISTORIQUE

Les troubles vaso-moteurs occupent actuellement une place importante en pathologie. Ils retrouvent cette place après une longue éclipse. Si l'on regarde en arrière, on trouve en effet une époque où la vaso-motricité a été au premier plan des préoccupations médicales.

« L'histoire pathologique du sympathique commence, peut-on dire, avec la thèse de Maurice RAYNAUD en 1861. C'est par la porte des troubles vaso-moteurs que le sympathique s'introduit ainsi dans le domaine médical. Claude BERNARD venait en effet de découvrir les nerfs des vaisseaux ; ses recherches physiologiques sur la vaso-motricité, suivies des travaux de VULPIAN, ouvraient aux médecins un vaste champ d'observations. Dans la décade qui va de 1860 à 1870, l'étude des troubles vaso-moteurs est au premier plan de l'actualité ; comme toujours, en présence d'une grande découverte, il se fait un travail de révision de toutes les connaissances antérieures, afin de les confronter avec les nouveaux points de vue qui s'ouvrent devant les médecins. Comme toujours aussi, en pareil cas, on dépasse quelque peu le but et, la mode s'en mêlant, toute la médecine devient, pour quelques années, tributaire de la nouvelle découverte. Il y aurait de bien curieuses recherches à faire sur la façon dont on cherchait alors à tout expliquer par la vaso-motricité. » (E. MAY et H. M. GALLOT).

La pathologie rénale a payé elle aussi son tribut à la mode du moment : la thèse de M. JACCOUD (1861) se rapportant à l'albuminurie est un plaidoyer chaleureux en faveur de la suprématie du trouble fonctionnel sur la lésion rénale.

On étudie aussi à ce moment l'albuminurie dans les maladies du système nerveux ; on connaît en effet l'intéressante expérience de Claude BERNARD qui, en piquant le 4^e ventricule, détermine de l'albuminurie.

A. GUBLER, dans l'article sur l'Albuminurie, du Dictionnaire Dechambre, écrit que « LANDOUZY considérait l'albuminurie comme une affection du système ganglionnaire, faisait intervenir les nerfs vaso-moteurs et expliquait par la section et conséquemment la paralysie des filets dits sympathiques, dévolus aux reins, la fluxion de ces organes et la sécrétion albumineuse ».

Tandis que LANDOUZY attribuait une origine vaso-motrice à certaines néphrites, il est piquant de voir A. GUBLER reprocher à son « jeune collègue » JACCOUD de faire une part trop grande aux troubles vaso-moteurs dans l'explication de nombreux symptômes des maladies rénales.

En effet, A. GUBLER pense que des circonstances adjuvantes venant s'ajouter à la fluxion rénale après la section des filets vaso-moteurs, parviendraient à déterminer l'albuminurie. « Il n'est donc pas plus sage, dit-il, de refuser toute influence à la suppression de l'influx nerveux dans la production du phénomène, que de faire dépendre celui-ci de cette cause unique ».

Mais bientôt d'autres considérations devaient accaparer l'attention des médecins et reléguer au second plan la pathologie vaso-motrice. Le magnifique essor de la bactériologie et de l'anatomo-pathologie a, pendant des décades, détourné les esprits de la pensée physiologique pour les orienter dans les voies de la méthode anatomo-clinique.

Cette grande tâche achevée, on s'est aperçu que les lésions observées sous le microscope n'expliquaient pas tous les troubles constatés en clinique. Depuis un certain nombre d'années, la médecine est ainsi redevenue plus physiologique et, du même coup, toute la pathologie sympathique et vaso-motrice a repris une place d'honneur.

Dans cette évolution, il faut citer au premier rang deux chefs d'école : M. LERICHE qui a montré le rôle joué par les réflexes vaso-moteurs dans toute la pathologie vasculaire et

en a tiré les conséquences pratiques que l'on sait ; puis M. REILLY qui a réalisé, en perturbant le sympathique, un certain nombre de lésions anatomiques des maladies infectieuses, et renouvelé notre façon de comprendre les infections.

En même temps, les cliniciens consacrent au sympathique et aux troubles vaso-moteurs des études de plus en plus nombreuses parmi lesquelles il faut citer les travaux de M. LAIGNEL-LAVASTINE et de TINEL, les recherches de M. E. MAY sur les *ecto et endosympathoses*, celles de M. MARQUÉZY et Mlle LADET sur le *syndrome malin des maladies infectieuses*.

Parallèlement M. TZANCK, approfondissant la notion d'*intolérance*, décrivait à côté de la pathologie infectieuse ou toxique, classique, toute une pathologie réactionnelle neuro-végétative et inspirait sur ce sujet plusieurs thèses fort intéressantes.

De l'ensemble de ces travaux s'est constitué peu à peu tout un corps de faits et de doctrines qui va former la base d'une pathologie vaso-motrice. Cette pathologie peut s'étendre à tous les organes et, pour chacun d'eux, il faudra fixer les limites de cette nouvelle pathologie. Cette tâche, assez avancée sur certains points, l'est beaucoup moins sur d'autres ; le domaine des troubles vaso-moteurs du foie et du rein en particulier est encore très mal connu ; et pourtant, il nous paraît certain qu'un grand nombre de troubles hépatiques et rénaux que nous constatons en clinique, ne correspondent pas à des lésions organiques, mais relèvent simplement d'un dérèglement neuro-végétatif dans lequel l'élément vaso-moteur occupe une place éminente. La riche vascularisation de ces organes, en particulier du rein, le rôle essentiel que paraît jouer le système vasculaire du rein dans la régulation de la pression artérielle, tout fait prévoir qu'il s'agit là d'organes très sensibles aux réactions vaso-motrices et que celles-ci peuvent, sous diverses influences, prendre une ampleur qui se traduit par des désordres cliniques plus ou moins importants.

Nous voudrions apporter une contribution à la connais-

sance de ces néphropathies vaso-motrices en étudiant certaines azotémies aiguës dont l'étiologie, l'allure clinique ou l'évolution portent une marque particulière qui plaide en faveur d'un trouble de la vaso-motricité et les oppose ainsi aux classiques néphrites inflammatoires ou toxiques.

CHAPITRE I

Nous allons, au cours de ce chapitre, nous attacher à regrouper une partie de ces manifestations dont il existe un grand nombre d'exemples dans la littérature, pour peu qu'on les recherche.

En effet, ils peuvent être étiquetés sous des vocables très différents :

- intolérance,
- intoxication,
- allergie,
- endosymphathoses, etc...,

et classés dans tel ou tel chapitre de la pathologie : rein, foie, sang, etc... C'est à nous qu'il incombe de les en extraire. Nous passerons en revue les *azotémies* qui nous paraissent être d'*origine vaso-motrice*, survenues au cours des :

- intolérances, se rattachant, semble-t-il, aux accidents de l'*anaphylaxie*, secondaires à :
 - des injections sériques,
 - des transfusions sanguines,
 - certaines substances comme l'hémostyl, l'anthéma,
- *intolérances médicamenteuses*,
- *maladies infectieuses*,
- *encéphalites aiguës*.

A. — LES NÉPHRITES ANAPHYLACTIQUES

Elles ont été particulièrement étudiées par M. A. TZANCK qui s'était déjà demandé, en mai 1930, avec M. Ch. RICHTER

filis et M. COUDER si la néphrite anaphylactique méritait d'être individualisée. Nombre de cas, dans la littérature médicale, ont pu être rangés dans ce cadre, et notamment l'observation princeps de WIDAL dans laquelle une poussée d'albuminurie avec augmentation du taux de l'urée sanguine accompagnait chaque crise d'urticaire.

André WEILL avait signalé un cas comparable. LONGROPE et RACKEMANN avaient, de leur côté, montré l'existence d'insuffisance rénale au cours d'urticaire chez des sujets anaphylactisés.

En outre, de nombreux auteurs ont rapporté des troubles rénaux au cours de l'anaphylaxie.

a) Azotémies après injections sériques.

M. G. MILHIT et J. FOUQUET rapportent dans la *Gazette Médicale de France* du 15 septembre 1932, deux cas de néphrites survenues à la suite de **sérothérapie antidiphthérique** dont la nature anaphylactique ne semble pas douteuse, la 1^{re} surtout à type albuminurique, la 2^e que nous transcrivons :

La jeune P... Jeanine, 8 ans, amenée le 17 juin à Hérold dans la soirée, sortie la veille de l'Hôpital des Enfants-Malades où elle était hospitalisée depuis le 30 avril pour rubéole, puis rougeole.

Dans l'après-midi, s'est sentie mal, en même temps que sa température s'élevait à 39°.

Dès le 1^{er} examen, on constate l'existence d'une angine diphthérique d'apparence maligne avec adénopathie volumineuse et sans attendre le prélèvement, on pratique une injection de 60 cc. de sérum de Roux. L'évolution confirme la première impression clinique de gravité. La sérothérapie est continuée à hautes doses : 120 cc. les 18 et 19, 100 cc. le 20 juin, 50 cc. les 21 et 22.

A ce moment, a reçu 500 cc. de sérum de Roux. La dose est jugée suffisante étant donnée la rapidité de l'intervention sérothérapique. D'autre part, des accidents sériques apparaissent dès le 22, soit cinq jours après la 1^{re} injection, précocité dont la raison réside sans doute dans l'existence d'injection de

sérum antérieure, au cours de la rougeole traitée aux Enfants-Malades.

D'emblée les accidents sériques sont intenses : éruption urticarienne généralisée, grands placards rouges et papuleux aux lieux des dernières injections.

Les urines ne contiennent pas d'albumine. Même état les jours suivants. Le 25, la température qui était descendue à 37°4, remonte le soir à 38°6, élévation thermique qui coïncide avec une nouvelle poussée urticarienne généralisée très prurigineuse.

Le 26 : l'éruption persiste, les urines qui, la veille, ne contenaient pas d'albumine, en recèlent cette fois 4 gr. au tube d'Esbach. Leur taux qui se maintenait aux environs de 1 litre, tombe à moins de 250 gr. L'oligurie persiste les jours suivants.

On trouve une albuminurie de 4 gr. le 26, 7 gr. le 27, 8 gr. le 28, 6 gr. le 29, 2 gr. le 30 juin.

Culot de centrifugation : polynucléaires assez nombreux, quelques hématies, quelques cylindres épithéliaux granuleux et colloïdes. Nombreuses cellules épithéliales.

Pas d'œdèmes apparents.

Azotémie élevée : 1 gr. 95 le 27 juin.

T. A. inchangée : 9-5.

Pendant cette période du 26 au 30 juin, l'éruption urticarienne subit plusieurs poussées et ne disparaît définitivement que le 4 juillet. Par contre, l'albuminurie disparaît définitivement dès le 3 juillet, les urines augmentent lentement.

Le 5 juillet : *urée sanguine* 0 gr. 80 ; les signes de néphrite ont complètement disparu.

15 juillet : *urée sanguine* 0 gr. 65.

Malgré l'azotémie et l'albuminurie importantes, l'enfant n'a présenté *aucun signe fonctionnel*, aucun signe d'intoxication urémique. Son état général ne cessait de s'améliorer lentement. Seule une légère élévation thermique a accompagné les accidents sériques.

Les auteurs remarquent qu'ainsi, vraisemblablement, tous les types cliniques des néphrites aiguës peuvent être observés au cours des accidents sériques. Ces caractères *d'absence de manifestations fonctionnelles de néphrite, de guérison sans aucune séquelle, jointes à l'évolution par poussées*, suffisent à bien individualiser ces néphrites anaphy-

lactiques et à les distinguer des néphrites infectieuses qui seraient plus précoces, plus graves et plus durables.

La coexistence, dans ces deux cas d'accidents anaphylactiques : urticaire généralisée, poussées ganglionnaires, guérison en même temps que s'effaçaient les accidents sériques, ne peuvent laisser de doute sur leur étiologie. Même en dehors de gros accidents sériques, on devra soupçonner la néphrite anaphylactique quand il existe des commémoratifs d'injection de sérum hétérogène ; et inversement, en l'absence d'injection de sérum, quand on voit évoluer une néphrite au milieu de troubles tels que : urticaire, œdèmes fugaces, crises d'asthme, etc... Ces auteurs ajoutent que sans présenter toujours un cortège symptomatique complet, plusieurs de leurs malades, en même temps que leurs accidents sériques, ont accusé une oligurie plus ou moins marquée avec une légère élévation de l'urée sanguine.

Ces symptômes seraient d'une bénignité absolue, leur guérison rapide comme celle de tout accident sérique et il faudrait s'en tenir à un traitement symptomatique réduit.

Cependant ailleurs, MM. FAHR et BAZY relatent dans *Toulouse Médical*, 1^{er} septembre 1933, l'observation d'un enfant de 3 ans 1/2, exempt de toute tare antérieure, qui reçoit pour une angine suspecte 10 cc. de *sérum antidiphthérique non purifié* ; au 3^e jour apparaît une réaction sérique très vive, avec anurie, et mort le 8^e jour dans le coma azotémique après avoir émis un peu d'urine très faiblement albumineuse.

b) Azotémies après transfusion :

Nous tirons de la thèse d'Ignace KOHEN (1931), inspirée par M. TZANCK :

OBS. I. — Mine C..., âgée de 26 ans : après opération pour rupture de grossesse extra-utérine, fait une très grosse hémorragie. On fait une transfusion sanguine de 200 gr. avec toutes les précautions d'usage, le donneur étant un donneur universel et en même temps le père de la malade.

Elle fait cependant une série d'accidents à allure très grave. En effet, très peu de temps après la transfusion : oligurie importante, d'une durée de 8 jours environ.

D'autre part, véritable œdème pulmonaire qui rétrocede rapidement, mais est suivi par un œdème généralisé de la muqueuse buccale et de la face. Celui-ci précède des crises d'urticaire généralisée qui dureront jusqu'à la fin de la maladie. En même temps que l'oligurie : vomissements continuels ne disparaissant qu'avec le rétablissement de la diurèse. Bien que celui-ci soit rapide, le taux de l'*urée sanguine* qui était monté jusqu'à 5 gr. 30, se maintient pendant quelques jours encore à ce niveau, sans signe d'urémie concomitant, et ne revient à un taux presque normal : 0 gr. 49 que près d'un mois après la transfusion.

Ainsi, malgré le pronostic très grave que le taux de l'urée à plus de 5 gr. autorisait, la guérison est survenue sans qu'on puisse constater par la suite la moindre débilité rénale.

Il s'agit là d'une *néphrite anaphylactique à forme azotémique*. La présence de l'urticaire, l'évolution vers la guérison dans un temps relativement court, l'absence de toutes séquelles, en sont la preuve.

De la thèse de Mlle HERR (1933) nous tirons encore deux cas de néphrite aiguë urémigène après transfusion sanguine.

— La 1^{re} relatée par le Pr. DANIEL, E. FLORIAN et MIXCÉA IONESCO :

Transfusion sanguine de 200 cc. pour des hémorragies dues à un fibrome, mal supportée : vomissements, frissons, pouls accéléré, puis intolérance gastrique, oligurie.

6 jours après : *urée sanguine* : 3 gr.

1 gr. d'albumine avec rares cellules rénales.

12 jours après transfusion, maladie du sérum typique.

2 jours après : la diurèse se rétablit et l'urée sanguine diminue.

— La 2^e, relatée par CURTIS ;

Transfusion pour hémorragies vaginales abondantes en rapport avec un fibrome utérin.

Les sangs paraissent compatibles; mais aussitôt après la

transfusion : violents frissons, pouls rapide, douleurs lombaires, anurie presque complète : en 24 heures, 30 cc. d'urine.

Le lendemain, 90 cc., puis 30 et 60 cc.

Traces d'albumine et rares cylindres.

Urée sanguine : 1 gr.

Puis les signes rétrocedent et la diurèse se rétablit.

M. TZANCK qualifie ces néphrites transfusionnelles de « néphrites d'intolérance ». Elles peuvent être accompagnées, dit-il, d'érythèmes, d'œdèmes fugaces, d'urticaire, d'arthralgies, dont le caractère réactionnel est quasi-évident. Il ajoute : « les accidents rénaux des sangs compatibles et incompatibles n'étant séparés que par une différence de fréquence et par des nuances cliniques peuvent être, dans les deux cas, considérés comme des accidents d'intolérance où le facteur terrain joue un rôle essentiel. Il est puissant et collectif dans les cas des sangs incompatibles, moins fort et individuel dans le cas de sangs compatibles. »

Dans les cas qui ont pu être vérifiés anatomiquement, il est intéressant de remarquer que les lésions cellulaires n'interviennent que pour une faible part. Le rôle le plus important serait joué par le blocage mécanique de certains tubes déterminant une sorte d'inhibition fonctionnelle des deux reins et comparable dans une certaine mesure aux anuries réflexes que l'on observe au cours de la lithiase rénale.

c) **Azotémies après l'injection de certaines substances** comme *l'hémostyl, l'anthéma*.

C'est également de la thèse d'Ignace Kohen que nous tirons les deux observations suivantes :

Obs. — M. B..., 47 ans : état d'anémie entraîné par des hémorragies dues à des hémorroïdes. Reçoit une injection d'*hémostyl*.

3 jours après, présente une éruption urticarienne intense avec des crises lipothymiques.

A l'examen des urines : albumine.

2 jours après l'apparition de l'urticaire : diminution de l'excrétion urinaire, et très peu de temps après, anurie totale.

Examen de l'arbre urinaire : aucune cause locale d'anurie. Pas de globe urinaire. Le sondage de la vessie ne ramène pas d'urines.

5 jours après l'injection d'hémostyl, urée 3 gr. 45 par litre de sang.

Mais l'état général reste bon et on est frappé du contraste entre son état et une aussi forte quantité d'urée sanguine : appétit conservé, langue humide. Seulement un peu d'agitation et au moment des crises urticariennes, petites tendances à la syncope.

On fait une transfusion sanguine précédée d'une saignée équivalente. Elle est bien supportée, mais le lendemain le taux d'urée sanguine est encore à 3 gr. 80.

On considère que le malade est atteint d'accidents urémiques et on interprète l'urticaire comme un signe d'intoxication urémique. Mais, au bout de trois jours, les urines reparaissent progressivement. Tous les signes pathologiques disparaissent et l'urée sanguine revient à la normale. Il n'y a plus d'albumine.

En résumé : malade qui, trois jours après une injection d'hémostyl, voit apparaître de l'urticaire, et au bout de 5 jours, installation d'une anurie avec forte augmentation de l'urée sanguine. Malgré ce signe alarmant, après très peu de jours, diurèse abondante, urée sanguine normale et guérison.

Il n'y eut par la suite *aucun signe de débilité rénale*. Il ne semble donc pas qu'il y ait eu à proprement parler de lésions rénales, mais il s'est agi là seulement d'une *néphrite anaphylactique* où la crise d'urticaire loin d'être causée par le taux de l'urée, fournissait au contraire l'explication des accidents observés.

Dans cette véritable maladie du sérum, à prédominance rénale, l'évolution et l'absence de toute séquelle étaient une preuve de plus en faveur de l'anaphylaxie.

OBS. 2. — (Communiquée par le Dr WEILLER).

M. X..., 40 ans, bonne santé habituelle.

Après s'être plaint pendant quelques jours de son tube digestif :

1^{er} avril à 11 heures du soir : vomissement très acide à la suite duquel perte de connaissance. En même temps selle toute noire.

Diagnostic porté : ulcus duodénal probable avec hémorragie. Pouls petit, faciès pâle, font pratiquer sous la peau une injection de 6 cc. d'*anthéma*. Le malade n'avait, auparavant, jamais reçu de sérum. On lui fait aussi des injections sous-cutanées de campho-Dausse et de sérum glucosé

2 avril : état satisfaisant, les vomissements n'ont pas reparu. Pendant les trois jours qui suivent : aucun changement.

Devant la persistance du mœléna, on fait le :

5 avril : une 2^e injection d'*anthéma* à 11 heures du matin.

7 avril : selles de coloration normale.

L'état s'améliore progressivement. Alimentation légère (lait, bouillon de légumes, tapioca).

9 avril : à 8 heures du matin, 7 jours et 8 heures après la 1^{re} injection d'*anthéma*, brusquement, très violente crise d'urticaire, fléchissement du pouls.

Dans la soirée : l'état s'aggrave, vomissements noirâtres avec hoquet.

Depuis le matin aucune émission d'urines.

Pâleur très marquée.

Le malade est vu par M. TZANCK qui prescrit de l'adrénaline, une injection d'Emjé Lumière, de campho-Dausse et de sérum glucosé.

Pendant 24 heures, le malade n'urine pas.

Le lendemain matin les vomissements avaient cessé.

Pouls meilleur. Dans la matinée : petite quantité d'urines ; *urée sanguine* : 0 gr. 75 par litre de sérum.

Les 24 heures suivantes : 375 cc. d'urine avec traces d'albumine.

Le lendemain : 75 cc. d'urines.

Ce jour-là (6 jours après la 2^e injection d'*anthéma*) : 2^e crise d'urticaire très violente avec douleurs articulaires, mais sans fléchissement du pouls.

Malgré cette nouvelle crise, le volume des urines s'élève ce jour-là à 1.250 gr. pour monter à 2 litres et demi le lendemain : 0 gr. 61 d'*urée* par litre de sérum, et 7 jours plus tard 0 gr. 41.

Depuis, l'état général est bon, a pu reprendre ses occupations 5 semaines après le début de la crise.

Il s'agit là encore d'une *néphrite anaphylactique*, surtout à forme anurique. Le diagnostic fut posé grâce à l'existence dans les antécédents d'une injection d'anthéma, par l'urticaire et l'arthralgie. Et cette interprétation fut confirmée par la guérison et l'absence de toute séquelle.

Et voici une autre observation où l'élévation du taux d'urée fut déterminée par une injection d'*anthéma*.

OBS. — M. J. L..., âgé de 45 ans, bien portant, ne connaissant pas d'hémophile dans sa famille, fait la nuit suivant une extraction dentaire une hémorragie grave.

Vu le 12 février, surlendemain de l'extraction, pour une nouvelle hémorragie qui se serait produite au moment du repas. Elle entraîne vertiges, bourdonnements d'oreilles, tendances syncopales. Le médecin appelé fait, en plus d'applications locales d'antipyrine, une injection d'*anthéma*. Tout semblait rentrer dans l'ordre lorsque 6 jours après l'avulsion dentaire, le malade signale que ses urines auraient diminué dans de fortes proportions.

18 février : pas d'urines de la journée. *Dosage d'urée sanguine* : 2 gr. 15.

Pendant 24 heures encore : pas d'émission d'urines.

Le 3^e jour, les premières urines émises n'ont été ni conservées ni examinées. Les urines du lendemain contiennent 0 gr. 40 d'albumine par litre. Guérison complète. L'albumine disparaît totalement à partir du 21 février ; l'*urée sanguine* par contre s'est maintenue élevée pendant 2 examens encore : 21 février 1 gr. 60, 22 février dépasse 1 gr., puis revient à la normale.

Cette observation est superposable aux précédentes, mais l'absence d'urticaire ne pouvait mettre sur la voie du diagnostic. Celui de néphrite anaphylactique a pu être posé grâce à la similitude du syndrome avec les cas précédents, l'évolution rapide, la guérison, l'absence totale de séquelles.

Dans ces observations l'azotémie persista alors que tous les autres phénomènes avaient déjà disparu, mais des dosages successifs ont permis de constater que cette rétention urémique n'était que passagère, le retour à la normale se faisant après un délai assez court.

Il importe de noter que dans ces cas où les accidents

rénaux peuvent survenir aussi bien à la suite d'une 1^{re} injection qu'après des injections répétées, c'est l'existence d'*urticaire* qui permet de porter le diagnostic de néphrite anaphylactique ou par intolérance.

La connaissance même de ces faits a permis, par la suite, de reconnaître la nature anaphylactique d'une néphrite en l'absence d'urticaire.

Si cette intolérance rénale peut apparaître lors de l'anaphylaxie expérimentale, elle peut se manifester aussi au cours de la maladie sérique, accompagnée des autres symptômes qui la constituent : urticaire, arthralgies, fièvre.

D'autre part, l'ingestion de *substances albuminoïdes* telles que l'œuf peut, chez certains sujets, donner un tableau clinique absolument comparable.

Mais il n'est pas jusqu'aux *substances cristalloïdes* qui ne puissent être à l'origine de ces néphrites dites « toxiques » et survenues pour des doses infinitésimales de substances nocives.

B. AZOTÉMIES MÉDICAMENTEUSES

D'ailleurs, les azotémies médicamenteuses sont très fréquentes puisque, beaucoup plus que du médicament administré, elles dépendent d'une sensibilité individuelle particulière.

Ainsi les cas d'une néphrite après l'instillation d'*oxycyanure* (cas de MM. LEMIERRE et Et. BERNARD) où, à la suite de l'ingestion d'une *pilule mercurielle* (MILIAN), l'urémie dépassa 7 gr., fut suivie de guérison totale et de l'absence de toute séquelle.

Outre les néphrites pouvant survenir au cours des thérapeutiques *auriques*, *quininiques*, nous retiendrons plus spécialement celles provoquées par les *arsénobenzènes*.

Tous ces cas ont été traduits cliniquement par les types les plus divers : anurie, azotémie, hématurie ou simplement douleurs rénales.

Quelles que soient ces manifestations, elles entrent toutes dans le cadre de l'*intolérance rénale* et ont pour caracté-

ristique de se terminer par la guérison et l'absence de toute séquelle.

Enfin, M. TZANCK rapporte certains cas où, indépendamment de toute autre cause apparente, on peut retrouver les mêmes faits que l'on rattache, faute de mieux, à une auto-intoxication ; ces manifestations sont alors souvent considérées comme des « maladies essentielles ». De ces azotémies médicamenteuses, nous voulons relater quelques observations parmi les plus caractéristiques.

a) Avec l'algocratine.

OBS. — Thèse d'I. KOHEN, 1931.

M. V..., âgé de 65 ans, très rhumatisant, prend, à l'occasion d'une sciatique, 2 cachets d'*algocratine*.

Réveillé brusquement dans la nuit par une crise d'agitation très violente. Contrairement à ses habitudes, il n'urine pas de la nuit.

Le lendemain : anurie complète.

Examiné le 3 juillet 1930 : anurie complète sans aucun autre signe inquiétant.

T. A. 18-8, cœur normal, pas d'œdème.

Urée sanguine 0 gr. 60.

Le lendemain : persistance de l'anurie. Urée sanguine 0 gr. 80.

6 juillet : les urines commencent à reparaitre : 50 cc. dans les 24 heures d'abord, puis 200 cc., puis 800 cc., 1 l. 1/2, 2 litres pendant plusieurs jours.

Les examens d'urines faits à l'époque n'ont pas été retrouvés, mais souvenir de grande inquiétude devant le taux important d'urée sanguine alors que la diurèse est rétablie, au-dessus de 2 litres pendant plusieurs jours.

Guérison totale. Nouvel examen d'urée sanguine 8 jours après : quantité normale.

On peut se demander si le malade n'était pas sensibilisé à l'un des nombreux médicaments qu'il prenait pour sa sciatique.

En tous cas, l'évolution des accidents rappelle les accidents de l'anaphylaxie bien plus que ceux de l'intoxication rénale.

De la thèse de Négréanu, inspirée par Tzanck, où sont citées 83 observations d'intolérance médicamenteuse, certaines, traduites par une exagération importante de l'azotémie, sont directement en rapport avec notre sujet.

b) Oligurie **bismuthique** et curable (M.-J. GATÉ et H. MONT-LAUR).

Le surlendemain d'une piqûre de *biarzan*, la 13^e injection d'une cure, oligurie très forte, presque anurie qui dure 24 heures, à la suite de laquelle le malade urine 300 puis 600 gr. ; urines claires. La diurèse se rétablit normalement les jours suivants. Une analyse d'urines pratiquée à ce moment est normale.

L'urée sanguine est à 0 gr. 64.

Les observateurs de ce fait concluent qu'il :

α) semble bien relever d'une congestion aiguë du rein par le bismuth :

β) s'écarte notablement de par sa durée et sa terminaison, des anuries d'autres causes : néphrites aiguës manifestes, lithiases, intoxication par le sublimé ;

γ) est intéressant par sa brusquerie : c'est un symptôme isolé chez un sujet ayant jusque là parfaitement supporté le bismuth ;

δ) a rapidement disparu, ne laissant à sa suite qu'une azotémie de peu supérieure au chiffre normal.

c) Trois cas d'azotémie **trypaflavinique** (Ch. RICHET fils et Raymond COUDER).

OB. I. — Mme T..., 32 ans, entrée le 18 avril pour congestion pulmonaire. Reçoit 2 injections de trypaflavine de 300 cc. chacune, le 19 et le 20 avril. A ce moment, aucun signe clinique d'urémie.

26 avril : somnolence marquée. *Dosage d'urée* 1 gr. 05.

On ne renouvelle pas les dosages d'urée.

OBS. II. — Mlle B..., 30 ans, pour laquelle diagnostic clinique de bronchite aiguë non spécifique, malgré fièvre élevée et persistante ; diagnostic que confirme l'examen négatif des autres organes.

Pas d'albuminurie.

Le dosage d'urée sanguine n'a pas été fait, car il n'existait aucun signe d'azotémie.

1^{er} mai : injection intraveineuse de 20 cc. de *trypaflavine* à 1%, injection bien tolérée. On la répète les 5 jours suivants, si bien qu'en 6 jours a reçu 120 cc. soit environ 2 gr.,6 par kgr. répartis en 6 injections quotidiennes.

Fièvre et signes de bronchite s'atténuent.

Mais le 9 mai : rétention d'urines complète.

2 cathétérismes dans les 24 heures ramènent 600 cc. d'urines dans lesquelles forte quantité d'albumine.

Mais survient forte aggravation de l'état général : pâle, prostrée, vomissements, diarrhée abondante et rebelle.

Urée : 1 gr. par litre.

Les jours suivants : urée reste élevée, oligurie très marquée, albuminurie, vomissements, diarrhée profuse.

Mais ce syndrome alarmant s'améliore peu à peu. Tandis que les urines augmentent, l'albumine diminue et le

16 mai : crise urinaire.

19 mai : traces non dosables d'albumine. *Urée sanguine* 0 gr.21.

Puis absence totale de séquelles après urémie suraiguë et brutale.

Le rôle de la *trypaflavine* semblait indiscutable dans cette azotémie aiguë. La simple congestion pulmonaire ne pouvait déterminer cette azotémie aiguë. La courte durée de l'épisode ne permettait pas de retenir l'hypothèse d'une néphrite infectieuse associée.

OBS. 3. — Mme R..., 32 ans, entrée le 22 septembre 1930, pour endocardite lente, maligne, post-puerpérale.

26 septembre : urée sanguine, 0 gr. 30.

1^{er} octobre : on injecte 30 cc. de *trypaflavine*.

Vomissements.

3 octobre : *urée sanguine*, 0 gr. 60 ; pas d'albumine.

4 octobre : on injecte 10 cc. de *trypaflavine* à 1%.

Vomissements toute la journée.

6 octobre : *urée sanguine*, 0 gr. 70.

9 octobre : *urée sanguine*, 0 gr. 41.

13 octobre : *urée sanguine*, 0 gr. 26.

16 octobre : *urée sanguine*, 0 gr. 19.

18 octobre : on injecte 30 cc. de *trypaflavine*.

Vomissements.

22 octobre : *urée sanguine*, 0 gr. 27.

27 octobre : on injecte 30 cc. de *trypaflavine*.

28 octobre : *urée sanguine*, 0 gr. 36.

Le régime alimentaire n'avait pas varié.

Ici, on a espacé suffisamment les injections et répété des dosages d'urée assez fréquemment après chaque injection.

Obs. 4. — Enfin, voici une dernière observation, moins sûre, d'urémie *trypaflavinique*.

Mme B..., 48 ans, septicémie staphylococcique.

Ne reçoit qu'une injection intraveineuse de 20 cc. de *trypaflavine* à 1%.

Pas de choc. Aucune réaction.

Mais deux jours après : apparition d'un érythème solaire acridinique de la face et de l'avant-bras droit.

Trois jours après, taux des urines : 250 cc. après avoir été pendant trois jours à 125 cc. ; albumine 0 gr. 50, pas de cylindres.

Urée sanguine, 2 gr. 85, état nauséux, diarrhée profuse.

Etat général s'aggrave et 8 jours après l'érythème, mort après coma, l'urée était à 4 gr. 85.

Pas d'autopsie.

Nous croyons ici que la *trypaflavine*, même à faible dose, a, sinon provoqué, du moins facilité l'urémie.

Nous retrouvons ailleurs un cas d' :

d) Azotémie passagère par l'ingestion de sel d'oseille (M. FLANDIN, BRODIN et P. V. RADOT).

Femme de 21 ans, ingestion volontaire d'une centaine de grammes de sel d'oseille dissous dans un verre d'eau.

Vomissements, ventre douloureux avec défense musculaire généralisée. Creux épigastrique très sensible.

Urines rares, fortement albumineuses.

Traitement par injections sous-cutanées et instillations rectales de sérum glucosé hypertonique.

Amélioration au bout d'une semaine, mais albumine et cylindres granuleux dans les urines.

Puis, apparition d'un érythème polymorphe sur tout le corps, qui pâlit en deux ou trois jours.

Et de nouveau, douleurs lombaires surtout à droite avec cylindres granuleux et cristaux d'oxalate dans les urines.

Au bout d'un mois, la malade sort, apparemment guérie.

Au cours de ce tableau, rétention azotée à :

2 gr. 63 au jour de l'anurie,

3 gr. 86 avec 600 gr. d'urines,

2 gr. 43 avec 2.100 gr. d'urines

puis 0 gr. 94 avec 1.000 gr. d'urines,

0 gr. 76 avec 900 gr. d'urines,

0 gr. 44 avec 1.000 gr. d'urines,

0 gr. 43 avec 1.000 gr. d'urines.

Constante d'AMBARD = 0,12.

Donc, cette rétention azotée assez élevée, a été passagère et a disparu progressivement avec la crise urinaire. En peu de jours, le chiffre d'urée revenait à la normale. A remarquer que l'azotémie n'a pas atteint son degré maximum au moment de l'anurie et qu'après cette phase, le chiffre d'urée a encore augmenté.

Nous voulons, à présent, insister sur les :

e) **Azotémies arsénobenzoliques** qui nous semblent tout à fait entrer dans le cadre de notre théorie vaso-motrice, et dont nous rapportons trois cas.

OBS. I. — Rapportée à la S. M. H., le 18 mars 1921, par M. LESNÉ.

Il s'agit d'une femme qui a eu dans une année trois séries d'injections intraveineuses de *novarsénobenzol*, à doses progressives de 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45, supportées toutes sans incidents.

Cependant, une nouvelle injection de 0 gr. 15 est compliquée d'un tableau d'urémie aiguë qui se termine au bout de 8 jours par la mort. L'urée sanguine est passée de 0 gr. 48 le 2^e jour, à 5 gr. 60 la veille de la mort, les urines ayant atteint au maximum 150 cc. par 24 heures, contenant beaucoup d'albumine, des cylindres épithéliaux et des globules rouges en abondance.

La décapsulation d'un des reins, faite le 4^e jour, montre un rein œdémateux, très volumineux, *congestionné* et parsemé de *taches hémorragiques*.

On se demande si un tel tableau relevait d'une néphrite arsenicale. Cela était possible malgré la faible dose du médicament employé, mais il semblait beaucoup plus satisfaisant pour l'esprit d'admettre que la lésion rénale était le fait d'une hémoclasie locale, de précipitation d'albumines sériques, de phénomènes congestifs limités, l'injection intraveineuse ayant agi « par nocivité, en dehors de toute toxicité ».

N'est-ce point là parfaitement individualiser la notion que TZANCK devait reprendre et généraliser sous le terme « d'intolérance ».

Obs. II. — Rapportée dans les *Archives des maladies des reins*, par MM. A. LEMIERRE, Et. BERNARD, A. LAMBLING.

Homme syphilitique depuis 2 ans. ayant déjà été traité par 2 séries d'injections intraveineuses de *novarsénobenzol*, parfois suivies de poussées fébriles, reçoit 18 mois plus tard une 3^e série des mêmes injections. Immédiatement après la 4^e piqûre de cette 3^e série, correspondant à une dose de 0 gr. 60 de novarsénobenzol : malaise, douleurs lombaires intenses et anurie qui dure plus de 36 heures. Puis, diurèse se rétablit progressivement jusqu'à la guérison.

L'urée sanguine, pendant cette évolution, s'est élevée rapidement, atteignant dès le 2^e jour 1 gr. 83 o/oo. Puis, malgré le rétablissement graduel de la diurèse, elle n'a cessé de progresser jusqu'au 9^e jour de la maladie où elle a atteint 4 gr. 35.

Dès le 6^e jour cependant, le taux des urines était de 1.800 cc. pour monter à 2 l. 750 le 7^e jour, 4 litres le 8^e jour et 3 l. 600 le 9^e jour. C'est seulement à partir du moment où la concentration de l'urée urinaire a dépassé 15 gr. o/oo et a atteint 17 gr., puis 20 gr. et au-dessus, que le taux de l'urée sanguine a commencé à baisser assez rapidement.

En résumé, il s'agit là de l'apparition d'une néphrite suraiguë avec anurie initiale à la suite d'une injection intraveineuse d'arsénobenzol, terminée heureusement par la

guérison après une période d'augmentation inquiétante de l'urée dans le sang, s'accroissant malgré la reprise de la diurèse.

Les accidents qui se sont déroulés chez ce malade, sont très différents de ceux déjà notés après injections intraveineuses d'arsénobenzol : ni crise nitroïde, ni accidents convulsifs, ni syndrome hémorragique, mais une néphrite suraiguë, caractérisée en dehors de l'anurie transitoire, par des douleurs lombaires, de l'albuminurie, des hématomes, une diminution marquée du pouvoir de concentration du rein pour l'urée et par une azotémie qui n'a cessé de croître tant que le pouvoir de concentration ne s'est pas suffisamment élevé pour permettre à l'organisme de se libérer des déchets azotés accumulés dans les humeurs.

Là encore, on peut se demander en vertu de quel mécanisme les altérations rénales se sont constituées. M. LEMIERRE reprend les hypothèses de M. LESNÉ auxquelles permettaient d'aboutir les constatations anatomiques caractérisées par un processus congestif intense des reins. Il attribue à l'intensité du processus congestif les douleurs lombaires très vives que présentait son malade.

Indépendamment de ces douleurs et de l'hématurie, celui-ci présentait les signes classiques de l'azotémie, surtout dépression nerveuse et anorexie, et en outre une certaine tendance à l'hypothermie. On remarque aussi une petite poussée passagère d'hypertension artérielle portant à la fois sur la maxima et la minima.

Et M. LEMIERRE s'est demandé si cette hypertension artérielle (qui n'existe pas dans la néphrite mercurielle) n'accompagne pas les lésions vasculaires et congestives, analogue à celle que l'on trouve dans les néphrites aiguës infectieuses.

Enfin, voici résumée, l'observation n° III d'azotémie aiguë post-arsénobenzolique, rapportée par MM. E. MAY, KAPLAN et BOLGERT.

Femme de 40 ans, ayant subi sans encombre 2 injections de 0 gr, 15 de novarsénobenzol, 3^e injection de 0 gr, 30 immédia-

ment suivie de malaise, vomissements, tendances lipothymiques : tous ces accidents s'accroissent les jours suivants et s'accompagnent d'une oligurie extrême ; l'urée sanguine s'élève jusqu'à atteindre 5 gr, 26, 12 jours après l'injection déchainante ; l'azotémie diminue ensuite lentement, en même temps que la diurèse se rétablit, et lorsque la malade quitte l'hôpital, deux mois après le début des accidents, le taux de l'urée sanguine est presque revenu à la normale.

M. MAY constate que les traits généraux sont à peu près les mêmes dans les trois observations que nous avons relatées.

Dans les trois cas : *accidents ayant débuté aussitôt après une injection, sous forme de choc et après une dose de médicament qui a pu être minime* Ces conditions étiologiques sont différentes de ce qu'on observe dans les anuries mercurielles et guère en faveur de l'hypothèse d'une néphrite aiguë toxique.

M. GOUGEROT rapproche certains accidents viscéraux des arsénobenzènes des crises nitritoïdes et décrit une crise nitritoïde rénale avec tendance congestive pouvant aller jusqu'à l'hématurie, celle-ci n'étant peut-être qu'une forme atténuée des faits d'azotémie aiguë que nous rapportons. Il semble qu'en effet, là encore, il s'agisse d'un phénomène d'intolérance dû à un mécanisme vaso-moteur.

M. MAY insiste dans l'observation de son malade sur la *diffusion de ses douleurs*, non seulement dans la région lombaire, mais sous forme d'élancements très pénibles dans les membres inférieurs, et il se demande, comme M. LEMIERRE, s'il ne s'agissait pas de *phénomènes* congestifs localisés au niveau des racines rachidiennes.

Il relève aussi la conservation relative de la diurèse, car même dans la période d'ascension maxima de l'urée sanguine, les urines se sont maintenues entre 100 et 250 cc., si bien que la fonction d'élimination uréique semblait beaucoup plus touchée que celle de l'eau.

Le dosage des chlorures sanguins fut également pratiqué, car pendant 2 semaines surviennent quotidiennement et à

plusieurs reprises des vomissements ; la rétention chlorurée était manifeste : dans les environs de 7 gr. au moment où l'azotémie était maxima. Le taux des chlorures sanguins revint plus vite à la normale que celui de l'urée dans le sang, et s'accompagna d'une décharge chlorurée urinaire. Donc, on peut conclure que l'azotémie *post-arséno-benzolique* ne rentre pas dans le groupe des azotémies par manque de sel, et qu'on ne portera le diagnostic d'azotémie par manque de sel, même s'il y a des vomissements abondants, qu'après un dosage des chlorures sanguins.

Il est intéressant de noter la différence que soulignait M. LEMIERRE entre les néphrites suraiguës véritablement toxiques comme la néphrite mercurielle d'une part, et la néphrite post-arsénobenzolique d'autre part : la première ne s'accompagne pas d'hématurie et guérit intégralement, tandis que la néphrite post-arsénobenzolique, traduisant un phénomène de congestion rénale, s'accompagne de douleurs lombaires et d'hématurie. Elle peut même passer à l'état chronique et permettre de retrouver, au bout de plusieurs années, une augmentation de la T. A., une légère azotémie.

Au point de vue *anatomo-pathologique*, les lésions ne sont pas non plus les mêmes : tandis que la néphrite arsénicale intéresse le tissu conjonctivo-vasculaire du rein, la néphrite mercurielle se traduit essentiellement par une nécrose massive de l'épithélium tubulaire.

A la fin de ces azotémies médicamenteuses, nous voulons transcrire ici *deux observations inédites* que nous devons à l'obligeance de M. TZANCK qui a bien voulu nous les transmettre et qui paraissent hautement évocatrices d'un trouble vaso-moteur initial.

f) La 1^{re} est due à l'ingestion d'**iodure de potassium** (inédite) :

Mlle Annette W..., 16 ans, entrée le 21 juillet 1940.

Nous sommes appelés auprès de la malade pour un état rébrile durant depuis trois jours et atteignant 40°, une très grosse adé-

nopathie sus-claviculaire bilatérale et un syndrome douloureux des membres, le tout survenu sans cause apparente et que l'entourage de la malade rapporte aux fatigues de l'exode. Un médecin fait le diagnostic de leucémie aiguë et nous appelle pour confirmer son diagnostic hématologique.

Dès l'examen de la malade, il nous semble que nous pouvons réfuter cette interprétation : en premier lieu, la malade ne présente pas l'abattement ni l'angoisse, ni même la pâleur si propres à cette affection. Au contraire, l'état général nous semble bon et hors de proportion avec la fièvre élevée (qui ne s'observe que rarement dans la leucémie aiguë). Il n'y a aucune altération de la muqueuse bucco-pharyngée, aucun saignement gingival ou autre. D'autre part, l'adénopathie bilatérale, de la taille d'une grosse noix, est survenue subitement en 48 heures. Les masses sont assez mal limitées, comme si elles étaient noyées dans un œdème d'ailleurs non douloureux.

En outre les douleurs sont nettement articulaires, généralisées, à type pseudo-rhumatismal. Elles sont relativement légères et permettent la mobilisation du membre lorsque le relâchement musculaire est complet.

Enfin, l'examen sanguin pratiqué montre une formule quasi-normale, sans tendance à la mononucléose, ce qui exclut la fièvre ganglionnaire en même temps que le diagnostic initial de leucémie aiguë.

Par contre notre attention est attirée par une forte oligurie que nous rattachons, pour le moment, à la fièvre élevée. Les examens de laboratoire complémentaires sont tous négatifs, hémoculture notamment. Seule une *azotémie* atteignant 1 gr. 95 nous étonne. Dans les urines, il n'y a que des traces d'albumine.

Le lendemain, une analyse nouvelle montre une albuminurie atteignant 5 gr. et le surlendemain 9 gr. Parallèlement, l'*azotémie* s'élève et atteint le 4^e jour 2 gr. 10. Les urines sont très rares.

Remarquons, cependant, que le chiffre élevé de l'*azotémie* a précédé l'albuminurie. Celle-ci ne s'accompagne d'aucun autre symptôme urinaire et décroît d'ailleurs très rapidement pour disparaître le 28 juillet en même temps que les signes généraux s'amendent et que l'adénopathie disparaît.

L'*azotémie*, cependant, continue à monter jusqu'à 3 gr. 30 alors que l'oligurie s'améliore et fait place à une diurèse normale. La malade n'est plus revue par nous à partir de ce moment, mais

nous sommes tenus au courant de son état qui s'améliore journellement : en 15 jours l'azotémie était tombée au chiffre quasi-normal de 0 gr. 40.

Les circonstances dans lesquelles la malade avait été suivie empêchent d'observer au jour le jour, comme il aurait été désirable, le bilan des fonctions rénales ; mais l'apparition de l'azotémie avant l'albuminurie, l'absence de cylindres urinaires, la disparition très rapide de l'albuminurie, le retour rapide, au taux normal, de l'azotémie, tout semble indiquer qu'il n'y eut à aucun moment de lésions rénales à proprement parler, et permet de considérer cette azotémie comme d'ordre « fonctionnel ».

Quant à la signification d'ensemble du syndrome observé, l'interrogatoire de la malade et les anamnestiques devaient la fournir : la malade avait pris, pour se fortifier, un sirop contenant de l'*iodure de potassium*, trois jours avant l'écllosion des accidents. Et c'est à une intolérance vis-à-vis de cette substance que nous avons rapporté et le syndrome fébrile, et le syndrome articulaire, et le syndrome ganglionnaire, l'azotémie elle-même constituant, à notre sens, un type d'intolérance rénale.

L'évolution favorable des accidents confirme pleinement cette hypothèse, mais une circonstance particulière que nous rapporta plus tard la mère de la malade, devait nous fournir la preuve absolue de la légitimité du diagnostic porté : en effet, 12 ans auparavant, la malade avait déjà montré une intolérance à l'iodure de potassium lorsqu'à la suite d'absorption de *sirop iodo-tannique*, elle avait présenté une urticaire généralisée et des douleurs rhumatismales qui, dès le 3^e jour, avaient fait interrompre cette médication.

Ainsi, l'interrogatoire seul a pu nous fournir la clef de ce diagnostic qui, au premier abord, s'était présenté au médecin traitant comme un problème insoluble.

La connaissance des intolérances rénales nous avait permis, non seulement d'identifier la nature de l'affection, mais encore de porter le diagnostic le plus rassurant alors que les symptômes eux-mêmes se présentaient comme de la plus haute gravité.

g) La 2^e **observation** est très comparable, d'un malade que M. TZANCK a suivi avec le D^r DUVOIR et chez lequel le **Dinitra** semble devoir être incriminé (inédite) :

M. N. G..., 57 ans. Poids 87 kg. taille 1 m. 54.

Hospitalisé en juillet 1939. Il s'agit d'un homme qui était bien portant et régulièrement suivi pour une syphilis qui fut soignée dès l'apparition du chancre en 1937.

Il prend en outre, sur le conseil de son médecin, trois comprimés de *Dinitra* par jour. Il interrompt son traitement après une semaine, puis le reprend après 10 jours de repos.

C'est à ce moment que, sans ressentir aucun malaise, il vient trouver son médecin en vue d'une série d'examens de contrôle pour sa syphilis : l'examen des urines pratiqué montre une quantité importante d'albumine. Etant donné ce fait, on prélève du sang pour un dosage d'urée et pour un B.-W.

Le dosage de l'albumine dans les urines, fait le lendemain, donne 2 gr. 50.

L'urée sanguine est à 1 gr. 20.

Malgré la cessation immédiate du *Dinitra*, l'albumine augmente dans les urines jusqu'à 4 gr. 20 le 1^{er} août, pour redescendre et disparaître en l'espace de 15 jours.

L'azotémie croît pendant une semaine pour atteindre 1 gr. 90.

On note parallèlement une oligurie qui cède rapidement, en trois jours. *L'azotémie* à son tour régresse : l'examen pratiqué le 11 août donne le chiffre de 0 gr. 60.

Le malade est revu le 3 septembre, tous les examens sont absolument normaux.

Le 7 novembre 1939 enfin, afin de confirmer le diagnostic porté, le malade prend à jeun un comprimé du médicament suspect. Le jour même (ce qui ne s'était pas présenté lors de la première administration) il ressent des malaises généraux et des douleurs articulaires. On suppose que ces troubles peuvent être rapportés à la grande nervosité du malade. Mais on assiste pendant quatre jours à une oligurie manifeste. Les urines tombent à moins d'un demi-litre. Les examens des urines sont négatifs pendant trois jours, le 4^e jour apparaît un nuage d'albumine. Le dosage n'est point fait.

L'azotémie recherchée le 10 novembre, c'est-à-dire avant l'apparition de l'albumine dans les urines, donne un chiffre de 0 gr. 90.

Le 14 novembre, ce chiffre est déjà tombé à 0 gr. 60.

Cette reprise minime du médicament a réalisé un véritable test

de l'intolérance individuelle à ce médicament, intolérance dont on ne connaît aucun autre exemple mais qui vient, dans le cas particulier, confirmer le diagnostic qui avait été porté.

Le malade est revu en juillet 1940 : tous les examens sont complètement négatifs.

Quel est le **mécanisme physio-pathologique** de toutes ces intolérances médicamenteuses dont nous n'avons choisi que quelques observations parmi toutes celles qui sont relatées dans la littérature médicale.

M. MAY, KAPLAN, BOLGERT se demandent à propos des azotémies arsénobenzoliques (rappelant les travaux de Kritchewsky et Friede) « s'il n'y a pas une modification de dispersion colloïdale du sérum et peut-être du protoplasme cellulaire » Il y aurait donc là, disent-ils, une action physique très rapide, différente du pouvoir toxique de l'arsenic et qui expliquerait les analogies avec l'anaphylaxie où les modifications de l'état colloïdal semblent également jouer un rôle prépondérant ».

Mais, tout en admettant que les troubles humoraux jouent un rôle essentiel dans les intolérances rénales, MM. TZANCK et COTTET pensent en outre que « certains sujets présentent un tissu rénal qui a la tendance de réagir au contact, même infime, de certaines substances. Il est possible, disent-ils, qu'il n'y ait pas altération de la cellule rénale, elle réagit par inhibition, mais elle n'est pas lésée ; que cette inhibition cesse, et le rein retrouve sa fonction sans être lésé, ce qui explique que, malgré une apparente gravité, la guérison puisse survenir brusquement, comme brusquement disparaissent une urticaire, une crise d'asthme ».

Mais M. TZANCK remarque aussi que tous les faits ne sont pas aussi simples : « que la fonction du rein soit momentanément inhibée, même par une réaction qui ne produit pas de destruction des cellules rénales, il s'ensuivra cependant dans l'organisme une rétention intense des déchets toxiques qui, à leur tour, réagiront sur nos humeurs, nos organes, pour créer des troubles secondaires graves. Mais, de même que

les lésions du choc anaphylactique qui dure quelques instants sont bénignes et transitoires alors que celles des chocs anaphylactiques qui se répètent ou de l'anaphylaxie chronique sont marquées, de même une intolérance rénale qui se prolonge devient grave, non seulement par les modifications secondaires qu'elle entraîne à cause de l'inhibition de la glande rénale, mais encore à cause des lésions rénales qu'elle risquera de créer *in situ* ».

On comprend d'après ces hypothèses que le pronostic de ces intolérances rénales soit bénin en lui-même parce qu'il n'y a probablement aucune lésion destructive, mais si les sujets, au lieu d'être jeunes et indemnes de tares organiques, présentent déjà un rein scléreux, ils supportent mal les accidents d'intolérance rénale qui apparaissent.

C. — AZOTÉMIE AU COURS DES MALADIES INFECTIEUSES

Nous voulons, dès maintenant, aborder un autre aspect de ces azotémies fonctionnelles ; en effet, très important aussi semble être le rôle joué par le *système vaso-moteur au cours des maladies infectieuses* et nous nous attacherons à préciser son action et la répercussion de ses perturbations sur le fonctionnement rénal, et essentiellement la rétention uréique dans le sang.

C'est surtout au cours de la **scarlatine**, de la **typhoïde**, de la **diphthérie**, que l'azotémie peut atteindre des chiffres dont l'élévation est impressionnante et ferait porter un pronostic fatal à brève échéance, si l'on ne connaissait l'existence de ces azotémies fonctionnelles qui régressent totalement, ne laissant souvent aucune séquelle et seraient probablement aussi d'origine vaso-motrice. Nous n'en voulons pour preuve que les remarquables expériences de M. REILLY et de ses collaborateurs, qui démontrent définitivement l'existence d'infections dont l'expression clinique est sous la dépendance d'une perturbation du système neuro-végétatif. Nous

reviendrons sur elles et sur la réserve qu'il nous faut faire, quant à l'absence totale et constante de toute séquelle à la suite de ces néphrites-azotémiques.

1^o M. LEMIERRE a longuement décrit les **néphrites azotémiques précoces de le scarlatine**. De ces travaux, nous tirons divers extraits : « Si, dès le début de la scarlatine, on pratique systématiquement le dosage de l'urée sanguine, on se rend compte qu'à cette période, la fonction rénale est touchée plus fréquemment qu'on ne le croit communément ». Le Professeur TEISSIER et P. DUVOIR ont souvent constaté des azotémies qui, dans les formes graves, peuvent atteindre et dépasser 3 gr. Mais ils ont insisté sur la particularité que ces azotémies ne s'accompagnent d'aucun indice permettant de conclure à l'existence de lésions rénales. Ces azotémies se sont montrées comme un symptôme isolé, sans albuminurie concomitante.

Déjà M. A. LEMIERRE remarque que l'existence d'azotémies plus ou moins élevées, se développant en l'absence de toute albuminurie, n'est, à vrai dire, pas un phénomène propre à la scarlatine. « On l'a noté, dit-il, dans presque toutes les maladies infectieuses aiguës, notamment dans la pneumonie, la fièvre typhoïde, et de nombreux documents sur cette question ont été rassemblés par les professeurs Ch. ACHARD et MERKLEN. Certains médecins ont cru pouvoir admettre qu'il s'agissait de véritables azotémies extra-rénales dues à la coexistence de l'oligurie fébrile et de l'excès de désassimilation azotée provoquée par l'infection ». Mais cette explication n'est pas entièrement satisfaisante. En effet, M. LEMIERRE constate que l'oligurie et la production en quantité surabondante de déchets azotés de l'économie, entrent bien en ligne de compte dans la pathogénie de ces azotémies, mais, d'accord avec l'opinion du Professeur ROCH (de Genève), plus récemment avec celle du Professeur CASTAIGNE et M. CHAUMERLIAC, et avec M. Et. BERNARD, il pense que ces deux facteurs agissent surtout en rendant plus apparente une défaillance de la fonction rénale sans laquelle la surélévation du taux de l'urée sanguine ferait sans doute défaut,

et surtout n'atteindrait pas des chiffres aussi considérables.

Il admet aussi que ce processus d'oligurie, d'excès de désassimilation azotée et de défaillance fonctionnelle du rein, consistant en une diminution du pouvoir de concentration de cet organe pour l'urée, n'est pas l'apanage exclusif des azotémies survenant au cours des maladies fébriles sans néphrite apparente. On le trouve dans les néphrites infectieuses ou toxiques bien caractérisées, ou même, comme l'a montré le professeur VIDAL, à la période terminale des néphrites chroniques.

En ce qui concerne les azotémies isolées des maladies infectieuses, notamment, celles de la phase initiale de la scarlatine, M. LEMIERRE ne pense pas qu'il convienne d'établir une distinction absolument tranchée entre les cas où l'azotémie se présente comme un phénomène aigu et unique et ceux où elle existe avec des signes urinaires (exceptionnellement en effet, cette défaillance s'accompagne d'albuminurie : cas de V. HUTINEL et TURPIN) — car, dans certains cas, les altérations rénales échappent aux investigations histologiques, et on serait en droit de parler alors d'un trouble fonctionnel et d'utiliser le terme de « néphrite fonctionnelle » créé par AMBARD et CHABANIER.

M. LEMIERRE reconnaît aussi que le pronostic de ces néphrites azotémiques précoces de la scarlatine est bénin. Les cas mortels semblent être survenus du fait de la scarlatine elle-même, et la terminaison fatale ne peut être attribuée à l'insuffisance rénale seule qui n'a été qu'un témoin, entre beaucoup d'autres, de la défaillance générale de l'organisme en face de l'infection.

Il remarque que chez les sujets qu'il a observés et dont la scarlatine s'est montrée moins sévère, les azotémies élevées qui ont pu, en raison de leur ascension, et malgré l'amélioration de la fièvre éruptive, conduire à réserver le pronostic, ont rétrogradé spontanément et ont fini par disparaître. Aucun de ces malades n'aurait présenté, par la suite, de néphrite au cours de la convalescence.

Au total, M. LEMIERRE insiste sur la bénignité et la fugacité des azotémies précoces de la scarlatine qui demeurent souvent

le seul témoin de l'atteinte rénale et passeraient inaperçues si on ne les recherchait systématiquement.

A l'appui de ces assertions, nous ne voulons que résumer 2 observations que relate également M. LEMIERRE dans le *Bulletin médical* du 30 septembre 1933 :

Obs. I. — Il s'agit d'une jeune femme chez laquelle on trouve au 4^e jour d'une *scarlatine*, d'ailleurs intense, un taux d'*urée sanguine* à 1 gr. p. 1.000 ; pourtant à ce moment il n'y a ni oligurie marquée ni albuminurie. La *scarlatine* suit son cours et va en s'améliorant, mais l'azotémie progresse, si bien que le 9^e jour le taux de l'*urée sanguine* atteint 2 gr. 62. Cette azotémie croissante s'est accompagnée d'une série de symptômes : sécheresse de la langue, vomissements, diarrhée, prostration, délire qui semblent bien être dûs à la rétention azotée.

A partir du 9^e jour, et malgré le développement d'un volumineux phlegmon de la cuisse qui a dû être incisé ultérieurement, le taux de l'*urée sanguine* a graduellement décro et a fini par retomber à la normale.

Et quand la malade revint, 8 jours après sa sortie de Claude Bernard, la constante d'Ambard est de K : 0,069 avec une *urée sanguine* de 0 gr. 27.

Obs. II. — Alexandre G..., 25 ans, mécanicien, entre le 25 décembre 1932 à Claude-Bernard, au 4^e jour d'une *scarlatine*, avec une température à 39°. Faciès singulièrement pâle, abattement, état nauséux, hoquet, céphalalgie assez intense. Dans l'urine, pas d'albumine. *Urée du sang* : 1 gr. 94.

Le 26 décembre, 5^e jour de la maladie : température à 38°. Persistance des mêmes symptômes, langue framboisée, humide. Urine : 500 cc. en 18 heures, sans albumine.

Le 27 décembre, température 37°, grande amélioration. Urine : 1.400 cc. sans albumine. *Urée du sang* : 1 gr. 60.

Les jours suivants, la température reste normale. Le malade se sent tout à fait bien. Les urines sont abondantes, entre 1.000 et 1.700 cc. par jour.

Cependant le *taux de l'urée sanguine* ne s'abaisse que lentement, il est le 29 décembre à 1 gr. 21, le 31 décembre à 0 gr. 93, le 2 janvier 1933 à 0 gr. 78 et le 6 janvier seulement, 16^e jour de la maladie, il est trouvé à 0 gr. 31 ; le 23 janvier on recherche

la constante d'Ambard qui est $K : 0,057$, une *urée sanguine* à 0 gr. 25.

Le 28 janvier, le malade sort de Claude-Bernard en excellent état.

Quant à la gravité de la scarlatine elle-même, CONTE dans sa thèse, écrit qu'elle dépendrait de deux facteurs : tout d'abord du pouvoir toxigène de l'agent infectieux de la scarlatine, ensuite d'un *élément constitutionnel*, fonction du sujet lui-même et de l'état de son système neuro-végétatif (qui se retrouverait sans doute identique avec d'autres infections). « A une toxine active et un système nerveux fragile, dit-il, correspondra plutôt une forme grave et inversement ».

2^o Si nous nous sommes longuement étendus sur les azotémies précoces de la scarlatine, il n'est pas moins intéressant de constater que de semblables syndromes se voient fréquemment au **début de la fièvre typhoïde**, qui doivent être interprétés, en raison de leur brève durée, comme un *signe d'irritation neuro-végétative* coïncidant avec le début de l'infection.

En voici un exemple que nous trouvons relaté par M. LEMIERRE et R. CATTAN :

Jeune homme de 19 ans dont la fièvre typhoïde avait débuté assez brusquement, après plusieurs jours de malaise, par des vomissements, une diarrhée profuse et des douleurs abdominales, si bien qu'il fut admis d'urgence, avec le diagnostic de péritonite, dans un service de chirurgie. A ce moment la température était à 40°8 et se maintint les jours suivants entre 40° et 41° ; la céphalalgie était particulièrement intense et il existait un signe de Kernig. La ponction lombaire montra un L. C. R. clair, sans excès d'albumine, ni réaction leucocytaire ; mais le dosage de l'*urée sanguine* pratiqué le 5^e jour de la maladie donna 1 gr. 99. L'hémoculture avait, entre temps, permis d'isoler un bacille d'Eberth. L'*urée sanguine* diminua ensuite graduellement : 1 gr. 12 le 11^e jour, 0 gr. 96 le 13^e jour, 0 gr. 65 le 18^e jour, et 0 gr. 35 le 21^e jour.

Les symptômes digestifs s'étaient atténués à mesure que rétro-

cédait l'azotémie, et le malade guérit complètement ; pourtant la convalescence fut marquée par la persistance de troubles psychiques très intenses survivant à la disparition de la fièvre et par l'apparition d'une polynévrite des membres inférieurs. Point à noter, la diurèse quotidienne chez ce sujet n'a jamais été inférieure à 1 litre, et l'examen des urines n'a révélé, à certains jours seulement, que de faibles traces d'albumine.

Plusieurs observations de cet ordre ont été rapportées par MM. ACHARD, LEBLANC et ROUILLARD, par M. JOUVÉ-BALMEILLE, par M. A. LEMIERRE et Et. BERNARD, par M. P. MELNOTTE.

3° Quant à l'hyperazotémie qui survient au cours du **syndrome malin de la diphtérie**, il nous est inutile d'y insister après la pénétrante analyse qu'en ont fait MM. REILLY, MARQUÉZY et Mlle LADET dans sa thèse, après leurs remarquables expériences qui démontrent définitivement l'existence d'infections dont l'expression clinique est sous la dépendance d'une perturbation du système neuro-végétatif. Mlle LADET pense que si l'azotémie est un phénomène fréquent au cours de la diphtérie maligne, elle n'est pas obligatoire dans toutes les diphtéries mortelles. Est-elle en rapport avec une néphrite véritable ? Ceci est également discutable. Elle cite à ce propos l'opinion de M. LEREBoullet : « on ne trouve pas toujours, au niveau des reins, des lésions inflammatoires ou dégénératives suffisantes pour expliquer les troubles de l'élimination azotée observés. L'azotémie ne pourrait être considérée comme constante suffisante, pour entraîner la mort ni toujours liée à une atteinte rénale parenchymateuse. En effet, *elle ne peut être rattachée à aucune lésion histologique importante des reins, mais doit être considérée comme un trouble d'ordre fonctionnel* ».

Il est intéressant de remarquer que ni la nature ni l'intensité de la maladie causale ne jouent un rôle déterminant dans l'étiologie du syndrome malin dont la date d'apparition est variable, mais dont l'expression clinique est presque toujours semblable. A un tel tableau clinique cor-

respondent d'ailleurs des lésions anatomiques très particulières : en effet, et comme nous y reviendrons au sujet de l'expérimentation, « dans tous les viscères, y compris le cerveau, on constate des désordres circulatoires, congestion, œdème, raptus hémorragiques, associés à une tuméfaction remarquable du système lymphoïde et à des troubles du système réticulo-endothélial. Il semble donc qu'il s'agisse d'une perturbation violente du système neuro-végétatif », d'une *réaction allergique* du système neuro-végétatif, d'une réaction individuelle où la prédisposition du sujet joue un rôle essentiel, en un mot, d'une *intolérance* beaucoup plus que d'une intoxication.

4) Mais c'est au cours de bien d'autres affections encore que peuvent se manifester des azotémies de même type. Nous ne voulons pour preuve que rappeler son étude au cours de la grippe, par MM. RAVAUT, REMAI et NEGRON. Elle semble être surtout l'apanage des cas hypertoxiques et de ceux avec **complications pulmonaires**. De même, au cours des **broncho-pneumonies grippales**, MOUTIER, GRIGAUT et GUÉRIN ont trouvé une exagération de l'urée sanguine, du reste sans taux élevé, avec retour à la normale lors de la convalescence.

C'est ici qu'il nous semble devoir rapporter la curieuse et intéressante observation que M. MAY a présentée à la Société médicale des Hôpitaux et qui nous a incitée à entreprendre ce travail :

OBS. — Le 2 février 1939 entrant à l'hôpital Tenon un homme de 29 ans en proie à une dyspnée extrême et qui semblait dans l'état le plus grave. Il était malade depuis une dizaine de jours avec un état grippal léger, marqué par un peu de fièvre, des courbatures, de la lassitude et de l'anorexie, lorsque brusquement la veille, il avait été pris de frissons, de sueurs profuses, de vomissements bilieux abondants, et surtout d'une dyspnée croissante et d'une toux quinteuse ramenant des crachats sanglants.

A son entrée, on est frappé par son extrême pâleur et surtout par une dyspnée considérable, avec cyanose des lèvres, des

oreilles et des doigts, qui oblige le malade à rester assis dans son lit ; la toux est fréquente et ramène des crachats muqueux striés de sang et parfois de véritables gorgées de sang rouge.

La température est à 37°9, les urines sont diminuées (500 gr.) et contiennent de l'albumine. Quant à l'examen des poumons, il montre en avant un petit foyer de râles sous-crépitaux fins sous la clavicule droite, et en arrière une petite zone très limitée de submatité à la base droite avec diminution de la respiration. Une ponction exploratrice ramène un peu de liquide séro-fibrineux, contenant 24 gr., 2 ‰ d'albumine (indice réfractométrique : 33), de nombreuses cellules endothéliales et quelques polynucléaires, lymphocytes et globules rouges.

Le reste de l'examen est négatif, en dehors d'un gros foie dur, avec un bord tranchant débordant de trois travers de doigt le rebord costal et lié vraisemblablement à un éthylisme important (3 litres de vin par jour). En particulier, les bruits du cœur sont normaux, le pouls est à 100, la tension artérielle de 14-9. Enfin la formule sanguine était la suivante :

Globules rouges.....	4.090.000
Globules blancs.....	19.200
Hémoglobine.....	95 %
Valeur globulaire.....	1,1
Polynucléaires.....	85
Eosinophiles.....	2
Lymphocytes.....	2
Moyens mononucléaires.....	8
Monocytes.....	3

Hésitant entre une broncho-pneumonie grippale et une tuberculose aiguë, nous fîmes faire, dès le lendemain matin, le 3 mai, une radiographie pulmonaire, qui nous sembla très en faveur de la tuberculose. Ce cliché montrait, en effet, disséminée dans les deux champs pulmonaires et n'atteignant pas l'extrême sommet, une série d'opacités de taille inégale, les plus grosses de la dimension d'une noix, irrégulièrement arrondies, de contour floconneux, se détachant sur un fond de grisaille diffuse ; du côté droit, les opacités confluent dans le tiers inférieur du poumon et se confondent sous un léger voile pleural à travers lequel on aperçoit pourtant encore le cul-de-sac, à peine obscurci ; du côté gauche la tendance à la confluence est

beaucoup moindre. Les deux sommets sont absolument indemnes.

La recherche des bacilles de Koch dans les crachats se montra négative à deux reprises, le 3 et 4 février, et l'évolution ne devait pas tarder à écarter tout à fait le diagnostic de tuberculose aiguë. Très rapidement, en effet, on assista à la régression clinique et radiologique des signes pulmonaires. Alors que, du 3 au 7 février, le malade était resté dans un état grave, agité le premier jour, puis pâle, prostré, la respiration difficile (48 respirations par minute), le pouls rapide et petit (à 100), continuant à vomir un liquide bilieux, gardant après une chute thermique passagère à 36°2 une température oscillant autour de 38°, on le trouve le matin du 8 février véritablement transformé : la dyspnée a disparu, les hémoptysies ont cessé, l'état général s'est, du jour au lendemain, brusquement rétabli. Le 13 février, un nouveau cliché montre une image radiologique absolument normale : en dix jours, toute trace d'opacité pulmonaire s'est effacée.

En même temps on assistait à l'évolution de signes rénaux aigus. L'urée sanguine était montée dès le 6 février à 4 gr. 50 par litre, tandis que les urines ne dépassaient pas les premiers jours 400 à 600 cc. et contenaient 1 gr. 50 d'albumine. L'examen du culot urinaire montrait la présence de quelques cylindres granuleux, de nombreux leucocytes, de quelques hématies, sans microbes. Il n'y avait pas d'œdèmes.

La régression en fut d'ailleurs aussi rapide que celle des signes pulmonaires. Dès le lendemain, le 7 février, s'amorçait une crise urinaire : le taux des urines montait à 21.500, atteignait 6 litres les 12 et 13 février et restait autour de 4 litres jusqu'au 21. L'albumine tombait à 0 gr. 25 et ne tardait pas à disparaître. Parallèlement, la concentration de l'urée dans l'urine passait de 5 gr. 90 ‰ à 12 gr. 65, et l'azotémie baissait à 0 gr. 40 le 17 février, à 0 gr. 25 le 21 février. A la fin de février, les fonctions rénales sont redevenues presque normales, la constante d'Amhard est de 0,110, l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine, injectée par voie intraveineuse, est de 40 % après une heure ; l'épreuve de concentration et de dilution donne des résultats normaux. Le malade quitte le service le 3 mars, complètement guéri. L'évolution a duré un mois.

C'est l'association des phénomènes pulmonaires et rénaux

aigus dont les caractères et l'évolution sont assez particuliers, qui font l'intérêt de cette observation. En effet, si nous la résumons :

D'une part, les *signes pulmonaires* ont été marqués par une *dyspnée* extrême avec petites hémoptysies répétées et une auscultation ne révélant qu'un petit foyer de râles fins sous la clavicule droite, mais par contre, une radiographie montrant des opacités multiples, disséminées dans les deux poumons, image qui, jointe aux hémoptysies, donnait au premier abord la fausse impression d'une infection tuberculeuse aiguë.

Quant aux *accidents rénaux*, ils étaient caractérisés, à côté d'une oligurie avec albuminurie banales, par une *azotémie* considérable atteignant 4 gr. 50 par litre. Malgré leur apparente gravité, les accidents régressent avec une très grande rapidité, à tel point qu'en une dizaine de jours l'image radiographique pulmonaire comme le taux de l'urée sanguine, étaient redevenus normaux.

Ce sont ces signes, leur évolution particulière : *apparition et disparition brutales*, qui font éliminer par M. MAY le diagnostic de broncho-pneumonie grippale, pour celui de « forme vaso-motrice de la grippe ». Il est même tenté de dire « forme vasculoplégique », de façon à marquer la différence avec un autre trouble vaso-moteur qui est l'œdème aigu du poumon.

« Nous croyons, dit-il, qu'en pareil cas, le substratum anatomique n'est pas l'inondation sereuse des alvéoles ; si elle existe, c'est d'une façon parcellaire et contingente, mais l'élément essentiel est la paralysie vaso-motrice du poumon avec vaso-dilatation intense, « véritable **vasculoplégie** » entraînant une stase et une hypertension qui peuvent aller par places presque à des ruptures vasculaires, génératrices d'hémoptysies. Ce qui domine, en effet, aux autopsies, ce n'est pas l'œdème, c'est la *congestion hémorragique* intense, souvent avec foyers apoplectiques, et lorsqu'on presse ces poumons entre les doigts, il en sort moins de la sérosité que du sang. Notre observation fournit ainsi un exemple de ces « vasculoplégies sympathiques pulmonaires » qui doivent

être distinguées de la classique inflammation parce qu'elles n'ont ni même allure, ni même pronostic, ni même traitement ».

C'est de la même façon qu'il interprète l'histoire rénale de ce malade : « Là encore, ce qui domine, c'est la *Brusquerie de l'évolution*, cette sorte d'*azotémie paroxystique* qui, en quelques jours, monte à près de 5 gr. par litre et, en quelques jours aussi, revient à son taux normal. Nous pensons qu'on ne doit pas parler ici de néphrite aiguë et qu'il ne s'agit pas de lésions inflammatoires, mais bien d'une brusque *paralysie vaso-motrice du rein*, d'origine sympathique, entraînant un blocage fonctionnel de l'organe, mais un blocage susceptible de rétrocéder aussi vite qu'il est venu et probablement, comme au niveau du poumon, de ne laisser aucune trace durable, aucune amorce pour le développement d'une lésion chronique ultérieure.

Par ces caractères, cette azotémie se rapproche de toutes celles que nous venons d'étudier.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur l'importance diagnostique et pronostique de ces faits :

— *au point de vue diagnostic*, afin de savoir rapporter l'étendue anormale des ombres radiologiques à la distension vasculaire paralytique diffuse d'origine sympathique, l'azotémie imposante relevant du même mécanisme ;

— *au point de vue pronostic*, car si le plus souvent ces accidents neuro-végétatifs sont susceptibles d'une régression rapide, cette évolution favorable n'est pas d'une absolue constance, les vasculoplégies pouvant, dans certains cas, se prolonger suffisamment pour entraîner des troubles fonctionnels irréductibles et conduire parfois à la mort.

Enfin, l'intérêt de cette observation ne réside pas seulement dans la constatation de cette « *néphrose vaso-motrice* » à type azotémique, mais aussi et surtout dans le fait qu'elle accompagne des phénomènes pulmonaires identiques à elle dans leur évolution et leur mécanisme probables. Et ces phénomènes sont là comme une preuve remar-

quable et spontanée, en un autre étage de l'organisme, de la théorie physio-pathologique que nous étudions.

D. -- AZOTÉMIES AU COURS DES ENCÉPHALITES

Au terme de cette étude des azotémies survenues au cours des maladies infectieuses, nous voulons faire place à celles qui accompagnent certains états encéphalitiques. Ces états peuvent eux-mêmes être secondaires à de multiples infections qu'ils accompagnent souvent. Nous ne voulons que citer à titre d'exemple, leur concomitance avec la pneumonie, surtout chez l'enfant, la fièvre puerpérale, la fièvre typhoïde.

Nous avons ainsi retrouvé dans le service du Dr MAY l'observation d'un malade qui fit une *encéphalite grippale* avec un *taux d'urée* à 2 gr. 40.

M. R..., 53 ans, plongeur, hospitalisé le 29 avril 1939 pour fièvre et douleurs lombaires, ayant débuté brusquement au cours de son travail le 28 avril 1939.

Rentré chez lui il s'alita et perdit ses urines. Le médecin appelé pensa à un petit ictus et conseilla l'hospitalisation.

A l'examen, on est en présence d'un malade au faciès vultueux, la langue est sèche et rôtie, la respiration rapide et superficielle, le pouls à 110, bien frappé, la température à 39°6.

Appareil respiratoire : submatité de la base droite sur un travers de doigt, vibrations normales, respiration non abolie au niveau de la zone submate. Respiration diminuée au niveau des 2/3 inférieurs des deux champs pulmonaires.

Ni pectoriloquie, ni égophonie, aucun bruit adventice.

La ponction exploratrice ne ramène pas de liquide.

Au point de vue fonctionnel, ni crachats, ni expectoration, ni point de côté.

Cœur : bruits bien frappés, réguliers.

T. A. 12,5-9.

Foie déborde légèrement le rebord costal. Bord inférieur ni tranchant, ni sensible.

Rate normale.

Réflexes tendineux, pupillaires : normaux.

Pas de signe de Babinski.

Il existe une légère raideur des membres inférieurs, sans diminution sensible de la force musculaire.

Urines : pas de sucre, ni albumine.

Absence d'œdèmes.

Le 2 mai 1939 P. L. : liquide clair, normal, contenant :
éléments, 0,4; albumine, 0,20; B.-W. négatif.

Le 3 mai 1939 : à l'auscultation, quelques roncus. La matité de la base droite persiste, murmure vésiculaire très diminué à droite. Incontinence d'urines.

Le 5 mai 1939 : le culot de centrifugation des urines montre la présence de : quelques leucocytes, pas de microbes, nombreux urates de soude. *Urée sanguine*, 2 gr. 40.

Le 5 mai 1939, examen des urines : chlorures (ClNa), 0 gr. 70; urée, 18 gr. 65; albumine, présence; glucose, acétone : néant.

La concentration de l'urée urinaire est de 18 gr. par litre.

L'état du malade s'aggrave et il meurt le 7 mai 1939.

L'autopsie a montré des reins augmentés de volume, congestionnés, se décapsulant bien. Quant aux autres organes :

Plèvres : adhérences postérieures lâches à droite.

Poumons normaux.

Péricarde normal.

Cœur : mou, flasque, sans lésion valvulaire, ni athérome.

Aorte : normale.

Péritoine normal.

Tube digestif : grêle et côlon normaux
pas de vaso-dilatation.

Bassinets, uretères : normaux.

Vessie normale.

Voies biliaires normales.

Surrénales normales.

Cerveau normal, pas de vaso-dilatation nette.

Méninges normales.

Il fut pratiqué des coupes des reins qui ont permis de constater essentiellement une congestion glomérulaire intense : les glomérules sont augmentés nettement de volume, touchent la capsule par endroits. Les vaisseaux et capillaires glomérulaires sont dilatés, de même, par places, que les capillaires intercanaliculaires. Mais aucune lésion des tubes contournés.

D'autres fois, comme dans un article de MM. LEMIERRE

et R. LAPLANE (*Gazette des Hôpitaux*), c'est au cours d'une scarlatine, qu'en même temps qu'un taux d'urée sanguine atteignant 3 gr. 80, on trouve un *syndrome d'encéphalite scarlatineuse* qui se traduit objectivement par des paralysies oculaires.

Chez une jeune femme atteinte de scarlatine, qui était particulièrement somnolente et dont l'urée est montée à 2 gr. 15, ils ont constaté l'existence d'un *ptosis bilatéral* isolé qui, lui aussi, leur a fait soupçonner l'existence d'une *encéphalite scarlatineuse*.

Chez un autre, on avait noté avant la scarlatine un certain *déséquilibre psychique*, et au moment où se développe la néphrite azotémique scarlatineuse, surviennent des phénomènes d'excitation cérébrale et d'agitation, entrecoupés de périodes de dépression profonde.

De ces encéphalites secondaires, nous voulons rapprocher, étant donné nombre d'analogies cliniques et anatomo-pathologiques, une affection autonome, individualisée par MM. MARCHAND et COURTOIS : **l'encéphalite psychosique aiguë azotémique**, affection qui nous semble mériter une étude particulière, étant donnés ses rapports avec le syndrome azotémique isolé.

Au cours de cette maladie dont CHAILLET a repris l'étude dans sa thèse (1932), le taux de l'urée sanguine s'élève progressivement mais rapidement, à des chiffres pouvant aller jusqu'à 8 gr. par litre. Alors que les signes généraux ne sont pas encore très graves, que la température est parfois normale ou peu élevée et qu'on est en droit de penser à une simple confusion agitée, le dosage d'urée peut, à lui seul, guider le diagnostic. Sa valeur est grande aussi comme élément de pronostic : si son taux reste stationnaire et surtout s'il continue à s'élever, quels que soient les autres signes cliniques, le pronostic est fatal. Mais, si malgré la persistance d'un état profondément altéré, le taux de l'urée diminue graduellement, on peut porter un pronostic meilleur. Les signes cliniques de cette azotémie sont d'ailleurs peu accusés ; c'est pourquoi, au début tout au moins, seul le dosage d'urée est révélateur. L'analyse des urines montre

que l'urémie ne paraît pas liée à une lésion rénale ni même à un simple blocage momentanés. L'excrétion des chlorures est normale. Il n'y a pas d'albumine ou seulement quelques traces, alors qu'en même temps l'azotémie est très élevée. D'ailleurs, dans les cas non terminés par la mort, le fonctionnement rénal reprend vite sa souplesse et l'azotémie tombe en quelques jours de 4,5 gr. à un taux normal.

Des faits analogues se rencontrent au cours des psychoses méningées de DEBOVE, dans les épisodes délirants décrits par ACHARD, M. WAREMBOURG, DÉMAREY et BERTRAND, dans *L'Echo Médical du Nord* (15 novembre 1938) font mention d'un *abcès du cerveau* avec hyperazotémie, dont ils ne mettent pas en doute l'origine extra-rénale, non seulement de par son évolution, mais aussi étant donnée l'absence de tout autre signe d'intolérance concomitant.

Enfin, des azotémies semblables peuvent se voir dans tous les *comas*, dans l'*état de mal épileptique*, dans les *septicémies*. MM. NOBÉCOURT et MAILLET la retrouvent chez des nourrissons athrepsiques, de MARTEL dans les suites opératoires et chez un grand nombre de malades médullaires et cérébraux.

Il semble donc que ce soit un signe accompagnant les syndromes qui traduisent plus ou moins une sidération cérébrale.

Certes, à propos de tous ces cas, on a invoqué à l'origine de l'azotémie brutale, divers mécanismes :

d'une part, la concentration uréique de l'urine normale ;

d'autre part, l'absence de toute lésion rénale à l'examen anatomo-pathologique (si ce ne sont quelques lésions glomérulaires anciennes ou quelques hémorragies récentes, mais absolument pas de lésions inflammatoires aiguës récentes ni de signe de néphrite), permettent d'écarter une origine rénale. Aussi, est-on conduit à envisager divers autres mécanismes :

M. MERKLEN paraît admettre qu'elle dépend d'un fonctionnement defectueux des centres régulateurs de la nutrition azotée. On a parlé aussi de désintégration tissulaire, d'amaigrissement rapide.

M. CH. RICHTER fils et DUBLINEAU pensent, à la suite de leurs recherches expérimentales, qu'une zone de la partie supérieure de la protubérance aurait une influence sur la régulation azotée, et qu'une lésion, même limitée, de cette région, déterminerait une forte azotémie (la piqure de la région bulbo-protubérantielle aurait, en effet, provoqué chez le lapin, une augmentation transitoire de l'azotémie).

Or, dans tous ces cas, une seule lésion est constante et considérable, c'est l'altération de la cellule nerveuse dans toutes les régions du névraxe : *état congestif diffus* avec dilatation des vaisseaux piémériens et distension des capillaires de la substance nerveuse, état congestif qui n'est pas le même partout et s'accompagne de modifications cellulaires, surtout dans le sens prolifératif. Ainsi, la gravité de l'état général et le taux de l'urée sanguine dépendraient tous deux d'un même facteur : l'intensité des lésions cellulaires cérébrales ; l'azotémie et les troubles mentaux relèveraient d'un seul processus : l'*encéphalite*.

Certes, déjà les premières recherches d'ACHARD et PAISSEAU, de WIDAL et JAVAL, avaient fait qualifier ces azotémies d'*azotémies nerveuses*, étant donnée l'action indéniable du système nerveux central.

Mais M. TZANCK va encore plus loin lorsqu'il écrit : « Doit-on faire intervenir dans la pathogénie des encéphalites psychosiques, les phénomènes dits allergiques et admettre que, dans un encéphale sensibilisé par une première atteinte infectieuse, des doses infimes de toxine microbienne pourraient jouer le rôle de réactogènes ? »

Cette question des néphropathies d'origine nerveuse, M. P. ABRAMI la soulève (P. M., 19 janvier 1938, p. 37) :

« De la confrontation des nombreux faits épars dans la littérature médicale, écrit-il, et dont certains se présentent avec la rigueur des phénomènes expérimentaux, se dégage cette conclusion qu'à côté des troubles fonctionnels et des lésions que les infections, les intoxications et les viciations humorales d'origine métabolique provoquent par leur action directe sur les reins, il y a tout le chapitre des néphropathies d'origine nerveuse. »

Il ajoute : « L'altération nerveuse peut être périphérique, médullaire ou encéphalique; les phénomènes rénaux peuvent être purement fonctionnels ou s'accompagner d'altérations organiques, vasculaires et parenchymateuses; ils peuvent être temporaires mais dans quelques cas revêtent une allure prolongée, chronique, et ne se différencient alors en rien de certains des aspects les plus typiques du mal de Bright. »

Une telle notion présente un intérêt primordial, étant données :

- d'une part, l'importance que peut prendre le facteur nerveux dans la production de syndromes anatomo-cliniques d'apparence autonome.
- d'autre part la possibilité d'*évolution chronique* de certaines néphropathies; celles-ci ne durent que sous l'influence de la persistance de l'action nerveuse, souvent très éloignée, qui leur a donné naissance; si cette cause est supprimée, on peut voir la néphropathie rétrocéder immédiatement et guérir complètement.

En outre, dans certaines anuries, la part du système nerveux est bien connue et admise par tous :

- soit au début des maladies infectieuses, l'élément infectieux n'ayant pas encore eu le temps d'intervenir ;
- soit lorsqu'une lésion d'un seul rein inhibe également le rein sain, par réflexe réno-rénal.

Même dans les néphrites toxiques ou infectieuses, l'anurie ne pourrait trouver son explication dans les lésions glomérulaires ou tubulaires qui sont trop peu importantes et ne dépendraient que d'une action vaso-motrice surajoutée, c'est-à-dire d'un acte nerveux. Lui seul pourrait en fournir la raison et expliquer les résultats surprenants obtenus parfois par la thérapeutique. En effet, la rapidité avec laquelle agiraient des procédés tels que transfusion sanguine, saignée, décapsulation, est incompatible avec l'hypothèse d'une affection d'origine lésionnelle organique

des reins et ne peut avoir sa raison d'être que dans un processus nerveux surajouté.

Ce n'est pas seulement au point de vue didactique qu'une telle notion soulevée est intéressante ; mais elle présente une valeur considérable dans l'évolution éventuelle du pronostic de certaines azotémies : en effet, une néphrite chronique, évolutive et progressive peut être créée, entretenue et développée par un trouble d'origine nerveuse siégeant à distance du rein ; elle peut de même guérir quand la cause qui l'entretenait a disparu spontanément ou a été supprimée chirurgicalement.

Si bien qu'ABRAMI en arrive à se demander si : « inversement dans les néphrites chroniques, habituelles, évolutives et progressives, il n'existerait pas la permanence d'une cause provocatrice fonctionnelle qui continuerait à entretenir et développer les lésions rénales, longtemps après que les causes infectieuses ou toxiques incriminées à l'origine du mal de Bright, aient cessé de jouer ».

Ainsi passeraient à l'état chronique certaines néphrites post-scarlatineuses après cessation de l'infection originelle, par simple persistance d'un trouble fonctionnel nerveux qui seul entretiendrait et étendrait les lésions rénales.

Nous avons peut-être un peu trop longuement insisté sur l'hypothèse de l'origine nerveuse de ces azotémies extra-rénales. En nous en excusant, nous tenons à faire remarquer :

- d'une part les rapports entre ce mécanisme nerveux et sa traduction clinique qui peut se faire par *arc réflexe* et par l'intermédiaire du système vasomoteur.
- d'autre part les divers pronostics qu'une telle hypothèse permet d'envisager, expliquant à côté des cas *bénins dans lesquels l'azotémie régresse totalement, la possibilité de passage à la chronicité de ce dernier symptôme et de son aggravation tant que le processus nerveux n'est pas éteint.*

Au total, on voit par les diverses observations que nous

avons rapportées combien nombreux sont les faits qui entrent dans cette classe, et que l'étude que nous faisons ici des azotémies sympathiques se situant dans le cadre des néphroses ou intolérances rénales, n'a en réalité que la valeur d'un exemple choisi pour éclaircir un vaste domaine de la pathologie.

CHAPITRE II

Il nous reste à considérer deux points importants de la question :

- d'une part l'*étiologie* probable de ce syndrome azotémique.
- d'autre part son *mécanisme physiologique* tel que nous le comprenons et auquel nous joindrons les diverses *expérimentations* qui ont déjà été tentées pour essayer de le réaliser.

A. — L'ÉTIOLOGIE

Certes nous y avons déjà fait allusion dans les pages précédentes de notre exposé, mais nous voulons les reprendre ici dans une plus large vue d'ensemble.

Comme le montrent les observations que nous avons mentionnées, les agents étiologiques peuvent être de divers ordres :

- *accidents anaphylactiques* sous forme de :
 - séro-hémothérapie,
- accidents de la chimiothérapie par des médicaments tels que arsénobenzènes, algocratine, iodure de potassium, tryptaflavine, etc...
- *nombreuses toxines microbiennes* parmi lesquelles essentiellement le streptocoque, le pneumocoque, le bacille d'Eberth, le bacille de Löffler. Il n'est pas jusqu'aux virus neurotropes qu'on ne puisse dans certains cas incriminer

et qui sont peut être responsables de certains états grippaux ou encéphalitiques.

Si à l'heure actuelle, après les nombreux travaux de M. TZANCK et son école, l'origine vaso-motrice du syndrome secondaire de la chimiothérapie (accident du 10^e jour considéré comme biotropique par MILIAN) et qui constitue comme l'appellent MM. TZANCK et LEWI « un véritable syndrome sympathique », ne demande plus à faire sa preuve, il nous reste à montrer que le syndrome secondaire des maladies infectieuses trouve exactement sa place dans le même cadre ; là aussi, il s'agit d'accidents qui, lorsqu'ils ne sont pas mortels, sont fluxionnaires et éminemment curables.

A ce propos, nous tenons à mettre en évidence certains passages de la thèse de M. Samuel LEWI qui nous semblent appuyer et éclairer grandement la théorie que nous avançons ici, et nous montrent que, suivant l'organe touché, bien d'autres syndromes que l'azotémie pourraient être réalisés, n'en ayant pas moins la même signification : « toute une série de complications survenant au cours des maladies infectieuses, dans les mêmes circonstances que le syndrome malin, se traduisent par l'atteinte d'un seul ou d'un petit nombre de viscères. On peut concevoir qu'il ne s'agit pas moins, là encore, d'une manifestation neuro-végétative, mais plus localisée. »

La gravité de ces syndromes est alors fonction de l'intensité, de la durée de cette irritation, et surtout de la nature du viscère touché. Il ajoute : « Cette atteinte des viscères isolés peut être comparée à celle que nous avons déjà constatée en étudiant « la maladie de la chimiothérapie ». Il apparaît dès lors que le syndrome malin ne représente plus qu'une partie des complications des maladies infectieuses, en rapport avec une perturbation neuro-végétative. Il s'inscrit dans un cadre clinique plus vaste et plus polymorphe qu'on pourrait appeler « syndrome neuro-végétatif des maladies infectieuses », par analogie avec le « syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie ».

C'est exactement dans le même sens que M. LEMIERRE a

interprété certains débuts anormaux de la fièvre typhoïde, les néphrites précoces de la scarlatine qui, bénignes en général, même si elles s'accompagnent d'une rétention azotée importante, peuvent également, en raison de leur brève durée, être considérées comme un *syndrome d'irritation neuro-végétative* coïncidant avec le début de l'infection.

Il est intéressant de noter que le syndrome de la chimiothérapie, lorsqu'il est bénin, ce qui est le plus souvent, apparaît en quelque sorte à l'état pur, alors que le syndrome secondaire au cours des maladies infectieuses, est en quelque sorte noyé dans la traduction de l'infection en cause.

B. — MÉCANISME PHYSIOLOGIQUE DE L'INNERVATION RÉNALE ET EXPÉRIMENTATIONS

Nous ne voulons pas conclure cette étude sur les azotémies d'origine vaso-motrice sans montrer à quel point :

- la physiologie d'une part,
- les diverses recherches expérimentales effectuées sur l'innervation rénale d'autre part,

ont contribué à inspirer notre thèse, à appuyer notre conception.

I. — Physiologie.

C'est Jean HAMBURGER qui dans sa thèse (1936) a bien montré le **rôle des nerfs du rein**. Il dit ainsi : « au point de vue physiologique, on n'est sûr que de leur *influence vaso-motrice* ; ils ont un puissant pouvoir constricteur sur les artères rénales ; peut-être existe-t-il aussi des fibres vasodilatatrices. Par l'intermédiaire de cette influence vasculaire, les nerfs du rein augmentent ou diminuent le flux urinaire : *sectionne-t-on* chez le chien, le *nerf splanchnique* ? Le rein se gonfle de sang, il augmente de volume, la sécrétion urinaire devient plus abondante. *Excite-t-on le bout périphérique du nerf splanchnique* ? Les artères se contractent,

le débit sanguin qui traverse le rein diminue considérablement ; la sécrétion de l'urine se tarit. Cette expérience résume presque l'essentiel de nos connaissances sur l'influence des nerfs du rein. Le rôle vaso-moteur est si prédominant qu'il gêne toute l'expérimentation sur ce sujet et qu'il rend difficile la recherche des nerfs proprement sécréteurs ».

L'existence de ces nerfs demeure un problème essentiel de la physiologie rénale. C'est aussi l'avis de Cl. BERNARD, BECHTEREW, ASHER, ECKHARD, KAHLER, STARLING, CUSHING, etc... etc..., que seule existe l'action vaso-motrice du rein.

Au point de vue pathologique, Cl. BERNARD a écrit que la section des nerfs du rein provoque l'atrophie ou la mort de l'organe, mais cette assertion n'a pas été confirmée par la suite. Bien au contraire, il paraît aujourd'hui établi que le fonctionnement rénal n'est pas altéré par l'énervation complète.

Quant à l'*anesthésie* des nerfs splanchniques, elle produirait le même effet que leur section (NEUWIRK). L'excitation du nerf splanchnique (Cl. BERNARD, ECKHARD, JUNGSMANN) détermine, au contraire, une vaso-constriction des organes abdominaux et du rein dont la sécrétion urinaire diminue ou s'arrête.

L'excitation unilatérale du nerf splanchnique détermine la vaso-constriction des deux reins, mais celle du rein splanchnectomisé est plus rapide. Le splanchnique n'agirait de par son excitation directe que sur le rein homolatéral, la vaso-constriction tardive de l'autre rein étant due à une sécrétion intensifiée de l'adrénaline.

Ainsi existent **deux mécanismes opposés** entraînant aussi des réactions contraires :

a) L'un, réalisé par l'*excitation du sympathique*, qui entraîne un syndrome de *vaso-constriction active* : contraction des vaisseaux, moindre irrigation des organes qu'ils nourrissent, qui se répercute sur leur fonction qui se trouve restreinte ; quand il s'agit du rein, diminution ou abolition de la sécrétion urinaire déterminant une rétention des toxi-

ques qui, normalement éliminés par les reins, atteignent alors un degré anormalement élevé dans le sang.

C'est ce syndrome qui semble réalisé dans les **crises d'hypertension paroxystique** des adénomes médullo-surrénaux. En effet, M. MOUQUIN n'écrit-il pas que les troubles rénaux qu'on observe au cours même des crises paroxystiques et qui disparaissent ensuite : albuminurie et azotémie passagères, paraissent liés à un trouble fonctionnel de la circulation rénale, sous l'influence des à-coups hypertensifs.

Cependant, ces troubles, après avoir été passagers, peuvent devenir permanents, et l'on est appelé alors à constater une symptomatologie de néphrite chronique avec forte azotémie, comme dans les observations de VAQUEZ, M. DONZELOT, dans celle de M. DE GENNES, ainsi que dans celle de TRÉMOLIÈRES et VERO. L'autopsie a révélé dans ces cas, des reins intacts ou des lésions variables, allant de la nécrose de coagulation jusqu'à la sclérose banale, ce qui semble prouver que le trouble de la fonction rénale précède les lésions de cet organe.

M. LAUBBY et P. BERNAL remarquent aussi qu'au cours des hypertensions paroxystiques, les lésions rénales sont minimes alors même que des signes cliniques d'urémie s'ajoutent aux résultats de l'exploration fonctionnelle des reins pour la confirmer. Dans des cas où l'hypertension s'est prolongée jusqu'à 6 et 8 ans, n'ont jamais été décelées de lésions typiques de néphrite chronique : dans un cas rapporté où l'azotémie dépassait 2 grammes, l'autopsie et l'examen microscopique n'ont montré que quelques lésions discrètes et disséminées de néphrite artériolaire.

Quant à M. DONZELOT, sans affirmer la cause des hypertensions paroxystiques, il pense qu'elles « relèvent de perturbations soit nerveuses, soit neuro-humorales, susceptibles de provoquer une crise de vaso-constriction à la fois brutale et étendue ».

b) Le deuxième mécanisme qui répond à une *section du sympathique* entraîne au contraire un *syndrome de vaso-*

dilatation active : augmentation du calibre des vaisseaux, dilatation des organes irrigués par eux ; de là, exagération de leur fonction ; quand il s'agit du rein : diurèse plus abondante avec excrétion plus importante des éléments toxiques normalement éliminés par le rein. Dans ces cas donc, il n'y a pas de raison pour que le taux de l'urée dans le sang soit augmenté.

c) A ces deux mécanismes, il nous semble devoir en ajouter un troisième qui correspond au syndrome que nous décrivons ; il réalise, par *inhibition du sympathique*, une *vaso-dilatation passive*. A la suite de ce trouble vaso-moteur, se constitue une distension paralytique des capillaires et des veinules, réalisant une stase intense et une altération fonctionnelle du rein. Cette véritable *vasculoplégie* est responsable d'une rétention de l'urée qui atteint alors un degré trop élevé dans le sang et reviendra à un taux normal en même temps que disparaîtra ce trouble.

On a cherché aussi à mettre en évidence les influences réflexes sur la vaso-motricité rénale. Il semble que tous les nerfs afférents contiennent des fibres capables de déclencher des réflexes presseurs et de déterminer la constriction des artères du rein.

Le rein semble ainsi participer au jeu délicat de l'équilibre vaso-moteur et peut réagir, comme les autres organes abdominaux, aussi bien par une dilatation que par un spasme vasculaire, mais les réflexes vaso-dilatateurs rénaux ont été plus difficilement démontrés que ceux d'autres viscères, et HAMBURGER en conclut que les nerfs vaso-dilatateurs du rein sont peut-être relativement moins développés que ceux des autres organes de l'abdomen.

On s'est demandé, enfin, si les perturbations physiologiques du rein ne pouvaient être rattachées à une action des centres nerveux.

C'est ainsi que Cl. BERNARD, en piquant le plancher du 4^e ventricule, a déterminé une polyurie semblable à celle produite par section des nerfs splanchniques. Mais si l'on

sectionne auparavant les nerfs rénaux, on n'obtient qu'une glycosurie sans polyurie.

Cette part du facteur nerveux dans la perturbation des fonctions rénales a encore été démontrée récemment dans le travail expérimental de MM. FRUMUSAN et HAMBURGER qui, reproduisant l'albuminurie orthostatique chez le cobaye, le lapin ou le chien, sont parvenus à empêcher son apparition par une énérvation préalable du rein.

Plus récemment encore, MM. LÉMIERRE et FRIEDMANN ont créé une néphrite anaphylactique chez un lapin sensibilisé auparavant par une injection de sérum dans le plexus nerveux périrénal. Et il n'est pas jusqu'à des néphrites subaiguës ou chroniques authentiques qui ne paraissent pouvoir être réalisées par une perturbation fonctionnelle nerveuse et guérir quand ce trouble disparaît. C'est la comparaison de ces faits avec les expériences de M. REILLY qui permet d'envisager :

- d'une part, la nature nerveuse primitive des troubles rénaux observés,
- d'autre part, le fait que ces troubles, d'abord purement fonctionnels, puissent, plus tardivement, devenir le reflet de lésions parenchymateuses. C'est là l'avis de Pierre MAURIAC, qui écrit :

« On peut se demander si des troubles vaso-moteurs se répétant au niveau d'une glande ne peuvent produire des dégénérescences histologiques et trophiques entraînant un trouble fonctionnel persistant. A l'origine de bien des dégénérescences d'organes existent sans doute des troubles vaso-moteurs qui, par leurs coups redoublés, finissent par produire des lésions ou des troubles fonctionnels définitifs ».

II. — Recherches expérimentales.

Après ces quelques données physiologiques, nous voulons passer en revue les diverses expérimentations pratiquées en vue de prouver l'origine vaso-motrice de certaines azotémies.

En tête de ces expérimentations viennent celles de M. REILLY, lorsqu'il crée chez l'animal des lésions viscérales évolutives diverses, rénales en particulier, sans toucher à l'organe intéressé, mais en déposant sur les plexus nerveux qui y conduisent, soit une solution de sublimé, très diluée, soit une toxine microbienne aussi diluée, soit même une suspension de poudre de lycopode. C'est ainsi qu'il a pu, par une perturbation artificielle nerveuse momentanée, créer un trouble fonctionnel nerveux permanent, permettant l'évolution secondaire progressive de lésions d'infarctus rénaux, sans que ces organes aient été directement touchés, à aucun moment, par l'agent infectieux, toxique ou mécanique.

Ce sont encore les expériences de M. REILLY avec RIVALLIER, CAMPAGNE, LAPLANE, H. DE BUIT, qui ont permis de démontrer l'action de l'**endotoxine typho-paratyphique** sur le système neuro-végétatif abdominal.

Faites sur le lapin, ces expériences montrent que le poison est inoffensif, même à haute dose, s'il est introduit sous la peau. Au contraire, l'animal est très sensible à une petite quantité d'endotoxine, même atténuée, lorsque celle-ci est *mise en contact du nerf splanchnique*. Cette inoculation provoque, en effet, des lésions intestinales très marquées. En variant la quantité ou en modifiant la nocivité de l'endotoxine injectée au contact du nerf splanchnique, ils peuvent reproduire, à leurs divers degrés, les lésions intestinales de la dothiéntérie.

Or, même en inoculant une dose double de poison dans une branche de l'artère mésentérique, il est impossible de reproduire, si atténuées soient-elles, les lésions qu'engendre l'injection d'endotoxine au contact du nerf splanchnique.

Cette expérimentation sur le lapin aboutit à mettre en lumière le rôle, jusqu'alors insoupçonné, du système neuro-végétatif dans la genèse des lésions typhiques et que devaient bientôt confirmer les recherches entreprises chez d'autres espèces animales (cobaye, rat blanc, chèvre, chat, chien.)

Cette expérience suggère aux auteurs précités l'hypo-

thèse que « la réceptivité du cobaye ou du lapin vis-à-vis de l'endotoxine injectée dans le sang tient seulement à ce que le poison peut gagner par cette voie, et sans subir d'altération, les centres sympathiques à l'égard desquels il possède une particulière affinité ; qu'au contraire chez les espèces animales indifférentes ou peu sensibles à l'inoculation intraveineuse, l'endotoxine est totalement ou partiellement détruite avant d'atteindre le système végétatif abdominal et ses relais.

L'étroitesse des rapports unissant le tissu réticulé au système neuro-végétatif, explique que par un cheminement inverse, le poison élaboré dans les mêmes formations lymphatiques puisse gagner les centres nerveux si sensibles à son action.

Il existerait donc une double électivité :

— des germes typho-paratyphiques pour les formations lymphoïdes du mésentère.

— de leurs poisons pour le système végétatif abdominal, électivité qui conduirait au tableau si particulier de la dothiéntérie. »

— L'azotémie par **intoxication diphtérique** a pu également être reproduite par l'expérimentation sur le cobaye. En font foi les conclusions remplies d'intérêt de M^{lle} LADET dans sa thèse, de même que celle de M. CHALIER qui a pu déterminer, après des inoculations de toxine diphtérique chez le cobaye, des élévations du taux de l'urée sanguine, atteignant 1 gr. 60 à la 15^e heure (alors que la normale est de 0 gr. 30 à 0 gr. 34 par litre), et même 3 gr. 95 lorsque l'animal n'est mort qu'au bout de trois jours. Aussi lui est-il permis d'écrire dans le *Journal de Médecine de Lyon* : « il est certain que le rein est frappé d'une façon constante et élective dans toutes les formes d'intoxication diphtérique expérimentale qu'on peut réaliser. Qu'il s'agisse d'une intoxication suraiguë ou d'une intoxication lente avec syndrome tardif, les reins sont lésés, et du trouble de la sécrétion rénale résulte une azotémie plus ou moins importante ». C'est encore lui qui, dans la *Gazette Médicale de France*

remarque que les « altérations rénales observées dans la diphtérie maligne consistent en phénomènes congestifs et en lésions tubulaires relativement peu inflammatoires, mais surtout dégénératives ».

Quant aux affinités de la **toxine streptococcique** pour le système neuro-végétatif, elles ont été suffisamment mises en évidence par Michel CONTE dans sa thèse.

La toxine streptococcique déposée à des doses variables, dans l'ordre de 1/1000 de cc. au contact du système neuro-végétatif, essentiellement du nerf splanchnique, détermine chez divers cobayes :

- d'une part des lésions anatomiques discrètes et surtout à type de *légère congestion glomérulaire* avec intégrité des tubes,
- d'autre part et surtout des *azotémies qui dépassent 1 gr.*

ISRAËL a, dans sa thèse, repris ces expérimentations sur le lapin dans le but de trouver des hypertensions artérielles. Il a chaque fois fait, avant et après injections de toxine streptococcique dans l'ordre de 1/100 cc. autour du splanchnique gauche ou au niveau des nerfs des pédicules rénaux, des dosages d'urée sanguine ; et dans chacune de ces expérimentations, non seulement l'albumine est présente, mais on trouve des *élévations de l'urée sanguine* qui dans un cas, est même montée jusqu'à *1 gr. 75*.

Et là encore, les vérifications qui ont été faites chez les animaux sacrifiés montrent, ou bien des reins microscopiquement et macroscopiquement normaux, ou seulement des phénomènes de congestion considérable de tous les vaisseaux rénaux et des glomérules.

Or, l'atteinte expérimentale du nerf splanchnique détermine aussi dans la masse viscérale, abdominale surtout, une congestion et des troubles circulatoires tels qu'ils entraînent une destruction tissulaire massive et une forte augmentation de la combustion et de la production de déchets azotés, comme en témoignent l'amaigrissement et même la vraie cachexie aiguë de certains animaux. Dans ces cas, le

taux de l'urée sanguine s'élève très vite, en deux ou trois heures, avant qu'apparaissent les premières lésions rénales histologiques, lésions qui joueraient peut-être un rôle dans les azotémies plus tardives qu'on voit quelquefois, moins élevées, aux deuxième et troisième jours. Et c'est pourquoi CONTE attribue l'apparition de l'azotémie précoce à la désassimilation azotée brutale dépassant le pouvoir de concentration du rein.

Nous ouvrons ici une parenthèse pour montrer qu'il en est de même après l'atteinte du sympathique abdominal par les moyens les plus variés, même *mécaniques*. Et peut-être l'ascension passagère de l'azotémie qui peut suivre les *interventions chirurgicales* sur les organes abdominaux, relève-t-elle, du moins pour une part, du traumatisme opératoire des éléments nerveux végétatifs.

D'autre part, à mesure qu'on introduit le filtrat streptococcique plus loin des principaux centres nerveux sympathiques dont dépend l'innervation rénale, il faut recourir à des doses de plus en plus fortes de toxine ; les lésions rénales sont moins régulières, moins marquées, plus tardives, comme si le filtrat devait prendre le temps de remonter jusqu'aux centres nerveux végétatifs.

C'est pourquoi, ici encore, on peut se demander si la toxine streptococcique ne touche pas le rein par l'intermédiaire du système nerveux autonome auquel elle finit par parvenir après s'être partiellement résorbée. Ainsi « le streptocoque léserait le rein dans la scarlatine par une voie détournée et par le double intermédiaire des produits toxiques qu'il sécrète et du système neuro-végétatif dont on retrouve ici encore le rôle essentiel et déterminant, étant donnée l'innervation vaso-motrice particulièrement riche du rein ».

Il est d'ailleurs intéressant de noter que le dépôt de *toxine* au contact du nerf splanchnique détermine chez le cobaye des signes qui rappellent ceux du choc anaphylactique expérimental : dyspnée, frissons répétés, prurit, hérissément des poils, diarrhée. Or, dans le processus de sensibilisation et dans le conflit qui est à la base des accidents sériques,

MM. TZANCK et LAYANI ont montré l'intervention du système autonome qui aurait une prédilection pour le système nerveux vaso-moteur cutané, le tissu lymphoïde et les articulations.

— Mais les toxines microbiennes ne sont pas les seules à avoir des affinités pour le système neuro-végétatif. Il en est de même des **sels minéraux**, tels le sulfate de nickel, l'acétate de plomb, l'azotate de cobalt, des **toxiques variés** : venin de serpent, chélidoine ou nicotine. J. FRUMUSAN montre que ces produits, mis au contact du pédicule splénique, provoquent une nécrose hémorragique de la rate ; A. BROCARD, que, mis au contact du pédicule hépatique ou du nerf splanchnique, ils déterminent des lésions hémorragiques et apoplectiques du foie. Il en est de même pour les reins, les surrénales, les organes génitaux internes (H. LAPORTE et H. C. PHAM).

— Le dépôt périssplanchnique des **composés arsenicaux** et des *drogues les plus variées* détermine souvent aussi une élévation importante de l'urée sanguine (4 gr. chez un cobaye, quelques heures après dépôt de moranyl près du splanchnique, Ph. DECOURT). Les barbituriques, la belladone agissent aussi sur le système neuro-végétatif.

Les arsenicaux sont des poisons du sympathique. Leur nocivité expérimentale est remarquable lorsqu'ils sont injectés au niveau du nerf splanchnique. Les accidents qu'ils provoquent dans le traitement de la syphilis (crise nitritoïde, syndrome secondaire), relèvent sans doute d'une atteinte élective et d'une réaction des éléments nerveux végétatifs.

— Enfin, les mêmes lésions peuvent être produites par simple **action physique** : électrisation du nerf par un courant faradique, ou même, comme le montre LAPLANE, par une simple *striction nerveuse* par fil de lin stérile.

Quoi qu'il en soit, la *réaction du système nerveux végétatif* reste très monotone et ne change guère selon la nature des moyens employés pour l'atteindre. En irritant le nerf splan-

chnique chez le cobaye par les agents les plus divers, on retrouve les mêmes aspects anatomiques (REILLY):

- à un 1^{er} degré : ganglions abdominaux tuméfiés et hémorragiques, intestins congestionnés, albuminurie momentanée.
- à un 2^e degré : hémorragies intestinales et plaques de Peyer saillantes.
- au maximum : nécrose hémorragique de l'estomac et de l'intestin.

Tout se ramène en définitive à une simple mise en jeu, en quelque sorte réflexe et automatique, du système nerveux autonome.

Dans tous les cas, les mêmes éléments nerveux végétatifs répondent d'une manière semblable à des excitants différents et déterminent des lésions analogues du tissu lymphoïde et des endothélia vasculaires.

Il faut savoir reconnaître derrière toutes ces manifestations dont la signification n'apparaît pas clairement au premier abord, l'altération du système nerveux qui, bien que cachée, n'en est pas moins à leur origine.

C'est lui qui assurerait également l'équilibre nutritif des parois vasculaires, soit directement, soit indirectement, en leur transmettant les influences hormonales.

A toutes ces notions expérimentales, nous voulons en ajouter une autre qui permet d'étendre encore le cadre du système neuro-végétatif. Ce sont les expériences de E. RIVALLIER, H. C. PHAM et Ph. DECOURT qui font entrevoir le mécanisme des « germes de sorties » dont ils ont observé le passage après injection de toxiques divers au contact du nerf splanchnique.

Or, beaucoup de péritonites et de broncho-pneumonies apparaissent comme de vraies « infections de sortie », en rapport avec les injections de toxine dans les éléments végétatifs. Favorisées par les perturbations circulatoires et les lésions locales déterminées par l'injection de toxine dans le système neuro-végétatif, elles surviennent surtout dans le territoire viscéral dépendant de l'élément sympa-

thique infecté, et où, précisément, ces lésions siègent au maximum : broncho-pneumonies après injection dans le sympathique cervical, péritonites après injection péri-splanchnique.

Les broncho-pneumonies ne seraient donc que des infections secondaires de foyers hémorragiques et apoplectiques d'origine nerveuse. On peut se demander s'il n'en est pas de même chez l'homme, au cours de certaines toxi-infections comme la grippe, et si le virus grippal (dont on sait le neurotropisme) n'agirait pas d'abord sur le système nerveux autonome en provoquant, par son intermédiaire, des lésions pulmonaires, œdémateuses, hémorragiques et apoplectiques, que des germes secondaires viendraient secondairement infecter. Il semble, dans tous les cas que de telles hypothèses soient tout à fait en rapport avec celles émises par M. E. MAY à propos du malade dont nous avons rapporté l'observation de grippe à forme vasculoplégique, pulmonaire et rénale, avec azotémie aiguë.

III. — Nos quelques protocoles d'expériences.

Nous aurions voulu attribuer une part plus grande à notre expérimentation personnelle. Malheureusement, des circonstances imprévues nous ont obligée à terminer ce travail plus promptement que nous l'aurions désiré ; ces expériences sont encore en cours et nous ne pouvons, des premiers résultats que nous avons obtenus, tirer des conclusions définitives ou venant confirmer nettement la théorie que nous avons défendue.

Nous tenons à remercier tout particulièrement notre Maître, M. MAY, qui nous a incitée et autorisée à entreprendre ces recherches dans son Service ; et nous voulons aussi exprimer notre gratitude à son assistant, le Dr CH. DEBRAY, pour ses enseignements éclairés et son aide efficace qui nous a permis d'entreprendre et de continuer cette tâche.

Notre but étant d'étudier les perturbations de l'urée san-

guine après des injections, au niveau du nerf splanchnique gauche, de toxiques divers, nous avons choisi comme animal d'expérience, le lapin, afin d'avoir la possibilité de faire sur lui des prises de sang répétées après les interventions. Cet animal paraît, en effet, très bien supporter les extractions sanguines qui doivent être chaque fois d'au moins 5 cc. pour un dosage d'urée sur sang total.

Malheureusement, les lapins semblent être assez réfractaires aux sensibilisations et n'ont montré que peu de perturbations fonctionnelles après les injections que nous leur avons faites. Aussi, les résultats que nous avons obtenus ne sont-ils pas très probants. Nous tenons néanmoins à les reproduire en toute objectivité :

1° *Lapin Rouquin :*

17 septembre 1940 :	urée sanguine,	0 gr. 20 0/00.
	urée urinaire,	2 gr. 80 0/00.
18 septembre :	urée urinaire,	5 gr. 12 0/00. Vol. 90 cc. 0 gr. 46 par 24 h.
19 septembre :	urée urinaire,	2 gr. 04 0/00. Vol. 325 cc. 0 gr. 66 par 24 h.
21 septembre :	urée urinaire,	5 gr. 98 0/00. Vol. 200 cc. 1 gr. 17 par 24 h.
23 septembre :	urée urinaire,	6 gr. 92 0/00. Vol. 200 cc. 1 gr. 384 par 24 h.

Poids : 2 kgr.

Intervention : après anesthésie au chloroforme, injection sous-péritonéale au niveau du nerf splanchnique gauche, à 1 cm. au-dessus de la surrénale, d'1/20 de cc. d'alcool à 20 0/0.

Surjet du péritoine au catgut. Crins sur la peau.

Intervention terminée à 11 h. moins le 1/4.

Dosage d'urée sanguine fait à 11 h. 1/2 : 0 gr. 45 0/00.

L'animal urine peu ce jour-là. Absence d'albumine.

24 septembre :	urée sanguine,	quantité insuffisante pour dosage.
	urée urinaire,	43 gr. 52 0/00. Vol. 30 cc. 1 gr. 30 par 24 h.

25 septembre :	<i>urée sanguine,</i>	0 gr. 20 0/00.
	<i>urée urinaire,</i>	11 gr. 26 0/00. Vol. 120 cc. 1 gr. 30 par 24 h.
	albumine néant.	
27 septembre :	<i>urée urinaire,</i>	3 gr. 58 0/00. Vol. 250 cc. 0 gr. 89 par 24 h.
28 septembre :	<i>urée sanguine,</i>	0 gr. 25 0/00.
	<i>urée urinaire,</i>	9 gr. 08 0/00. Vol. 275 cc. 2 gr. 49 par 24 h.
30 septembre :	<i>urée urinaire,</i>	12 gr. 81 0/00. Vol. 300 cc. 0 gr. 38 par 24 h.
17 octobre :	<i>urée sanguine,</i>	0 gr. 35 0/00.
	<i>urée urinaire,</i>	11 gr. 27 0/00. Vol. 200 cc. 2 gr. 25 par 24 h.

18 octobre 1940 : on fait de nouveau le matin *une injection de solution d'alcool à 90° de 1/10 de cc.* au niveau du *splanchnique gauche*.

L'animal est sacrifié l'après-midi.

Urée sanguine sur sérum : 0 gr. 58 0/00.

2° *Lapin Jeannot.*

30 septembre 1940 :	<i>urée urinaire,</i>	34 gr. 84 0/00. Vol. 130 cc. 4 gr. 52 par 24 h.
1 ^{er} octobre :	<i>urée urinaire,</i>	22 gr. 98 0/00. Vol. 110 cc. 2 gr. 52 par 24 h.
2 octobre :	<i>urée urinaire,</i>	10 gr. 76 0/00. Vol. 350 cc. 3 gr. 76 par 24 h.
	<i>urée sanguine,</i>	0 gr. 30 0/00.

Poids : 2 kgr. 200.

3 octobre : *Intervention* : Après anesthésie au chloroforme et suivant la même technique, *injection sous-péritonéale périsplanchnique gauche d'1/10 de cc. de sous-acétate de plomb au 1/25.*

Le lapin urine un peu sur la table de contention.

Le jour même :	<i>urée urinaire,</i>	5 gr. 63 0/00. Vol. 250 cc. 1 gr. 40 par 24 h.
	albumine néant.	
4 octobre :	<i>urée urinaire,</i>	25 gr. 50 0/00. Vol. 80 cc. 2 gr. 04 par 24 h.
	<i>urée sanguine,</i>	0 gr. 45 0/00.

7 octobre :	<i>urée sanguine</i> ,	0 gr. 38 0/00.
	<i>urée urinaire</i> ,	13 gr. 06 0/00. Vol. 100 cc. 1 gr. 30 par 24 h.
8 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	6 gr. 90 0/00. Vol. 500 cc. 3 gr. 45 par 24 h.
10 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	9 gr. 48 0/00. Vol. 180 cc. 1 gr. 70 par 24 h.
12 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	8 gr. 19 0/00. Vol. 200 cc. 1 gr. 63 par 24 h.

3° *Lapin Timide.*

2 octobre, poids 2 kgr. 200.

	<i>urée urinaire</i> ,	7 gr. 68 0/00. Vol. 300 cc. 2 gr. 30 par 24 h.
	<i>urée sanguine</i> ,	0 gr. 25 0/00.
3 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	6 gr. 14 0/00. Vol. 300 cc. 1 gr. 84 par 24 h.
	albumine néant.	
5 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	3 gr. 58 0/00. Vol. 450 cc. 1 gr. 61 par 24 h.
8 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	7 gr. 68 0/00. Vol. 125 cc. 0 gr. 96 par 24 h.

10 octobre : 1^{re} *intervention* : sous-anesthésie au chloroforme, ablation du rein droit après double ligature du pédicule rénal.

Une heure après l'opération : *urée sanguine* : 0 gr. 30 0/00.

Le même jour :	<i>urée urinaire</i> ,	11 gr. 62 0/00. Volume 90 cc. 1 gr. 40 par 24 h.
12 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	21 gr. 2 0/00. Vol. 125 cc. 2 gr. 65 par 24 h.
14 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	11 gr. 01 0/00. Vol. 300 cc. 3 gr. 30 par 24 h.
	<i>urée sanguine</i> ,	0 gr. 30 0/00.
16 octobre :	<i>urée sanguine</i> ,	0 gr. 28 0/00.
	<i>urée urinaire</i> ,	13 gr. 56 0/00. Vol. 100 cc. 1 gr. 57 par 24 h.
18 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	13 gr. 32 0/00. Vol. 100 cc. 1 gr. 33 par 24 h.
21 octobre :	<i>urée urinaire</i> ,	11 gr. 15 0/00. Vol. 200 cc. 2 gr. 23 par 24 h.

2^e intervention : sous-anesthésie au chloroforme, *injection sous-péritonéale périsplanchnique gauche d'1/10 de cc. de la solution d'alcool à 40 0/0.*

22 octobre :	urée sanguine,	0 gr. 30 0/00.
	urée urinaire,	3 gr. 58 0/00. Vol. 50 cc. 1 gr. 68 par 24 h.
	albumine,	présence.
23 octobre :	urée sanguine,	0 gr. 42.
	urée urinaire,	10 gr. 76 0/00. Vol. 250 cc. 2 gr. 69 par 24 h.
24 octobre :	urée urinaire,	12 gr. 15 0/00. Vol. 200 cc. 2 gr. 43 par 24 h.
	pas de cylindres.	
25 octobre :	urée urinaire,	17 gr. 42 0/00. Vol. 90 cc. 1 gr. 56 par 24 h.
	albumine	néant.
	urée sanguine,	0 gr. 30 0/00.
26 octobre :	urée sanguine,	0 gr. 32 0/00.
	urée urinaire,	22 gr. 0/00. Vol. 80 cc. 1 gr. 76 par 24 h.

Au terme de cet exposé, nous tenons à résumer que nous nous sommes attachés à l'étude de certaines « néphroses », terme que nous ne pouvons proposer en raison de la confusion possible avec la néphrose lipoïdique qui elle naturellement, ne rentre pas nécessairement dans cette classe.

Parmi ces « néphroses » nous ne relevons, pour notre part, que celles qui intéressent le sympathique, et dans ce groupe, les observations que nous avons rapportées se limitent au cas particulier des azotémies. Telles sont les raisons qui ont déterminé le titre même de cette thèse : *les azotémies vaso-motrices.*

CHAPITRE III

BREF APERÇU DE THÉRAPEUTIQUE

Les considérations thérapeutiques sont de deux ordres :

- les unes sont d'*ordre négatif*, et ce ne sont pourtant pas les moins importantes. Elles aboutissent surtout à éviter des interventions intempestives, des médicaments de tous ordres, d'autant moins anodins qu'il s'agit de syndrome réactionnel,
- les autres sont d'*ordre positif* : nous nous bornerons à suggérer que le traitement devrait s'inspirer de la pathogénie et s'efforcer de contrebalancer le trouble neuro-végétatif par l'emploi de médicaments sympathico-mimétiques comme l'adrénaline (en injection sous-cutanée ou même en injection intraveineuse, en employant le procédé de la rinçure de seringue) ou l'éphédrine, ou bien des médicaments vagolytiques comme l'atropine.

Un traitement logique serait d'interrompre les grandes voies sympathiques et de couper ainsi en quelque sorte, le circuit d'action de la toxine.

L'important serait surtout de préserver l'innervation viscérale abdominale, rénale en particulier. Peut-être y arrivera-t-on un jour, par une thérapeutique plus physio-pathologique que spécifique et qui vaudrait pour toutes les toxoinfections.

CONCLUSIONS

I. — On peut observer, en clinique, des *azotémies* susceptibles d'atteindre un chiffre très élevé, hors de proportion avec les autres signes habituels des néphrites, qui sont peu marqués ou absents.

II. — Leur *évolution paroxystique*, leur *guérison*, souvent très rapide et sans séquelles, évoquent au maximum un mécanisme vaso-moteur.

III. — Cette idée est confirmée par des examens anatomo-pathologiques faits dans les cas mortels. On n'y trouve pas, en effet, de lésions de néphrite proprement dite, mais seulement un état de *congestion diffuse des reins* pouvant aller jusqu'à réaliser, par places, des aspects hémorragiques.

IV. — Ces azotémies se voient dans des *conditions étiologiques* qui excluent l'idée d'une infection ou d'une intoxication. Elles peuvent être accompagnées d'autres troubles de la fonction rénale ou d'autres *manifestations vaso-motrices* siégeant en divers points de l'organisme (poumons, encéphale, etc...), et qui montrent que les accidents rénaux ne sont qu'un élément dans un état réactionnel plus général.

Ainsi une telle azotémie évoque l'idée d'un processus commun à toute la pathologie.

V. — Ces azotémies s'observent dans *quatre circonstances étiologiques* principales :

a) *Accidents plus ou moins apparentés aux phénomènes de l'anaphylaxie ou liés à des réactions d'intolérance individuelle :*

- Accidents sériques,
- Transfusion sanguine,
- Injections de substances, comme l'hémostyl ou l'an-théma.

b) *Intolérances médicamenteuses.*

Toutefois, si des troubles rénaux peuvent s'observer dans presque toutes ces intolérances, l'azotémie isolée ou prédominante paraît spéciale à certains médicaments. Son type est l'azotémie *post-arsénobenzolique*. On peut observer les azotémies du même type avec la trypaflavine, l'algocratine, le pyramidon. Au contraire, d'autres médicaments comme l'or et le bismuth donnent le plus souvent un tableau clinique de néphrite véritable.

c) *Maladies infectieuses.*

Le domaine des troubles vaso-moteurs dans les maladies infectieuses n'est pas encore exactement déterminé. Mais dès maintenant on peut attribuer une origine vasomotrice aux azotémies du *début de la scarlatine* et à certaines azotémies de la *fièvre typhoïde*, de la *grippe*, de la *diphtérie*.

d) *Encéphalites aiguës.*

Qu'elles soient primitives ou secondaires, ces encéphalites s'accompagnent souvent d'une azotémie importante. Les mêmes altérations purement congestives ou hémorragiques se retrouvant dans le cerveau ou dans les reins, permettent d'attribuer aux accidents cérébraux et rénaux, une même origine sympathique, un même mécanisme vaso-moteur.

V. — D'autres accidents rénaux ont probablement une origine vasomotrice au même titre que les azotémies que

nous étudions ; ainsi doit-il en être de certaines *néphrites hématuriques*. Peut-être en est-il de même de certains syndromes rénaux plus complets avec œdème que l'on observe dans certaines intolérances médicamenteuses ; toutefois, ni l'expérimentation, ni la clinique ne permettent dans l'état actuel de nos connaissances de les attribuer à cette même origine.

VI. — Le trouble vaso-moteur essentiel paraît être une *distension paralytique des capillaires et des veinules*, réalisant une *stase intense* qui entraîne une altération fonctionnelle des reins.

Cette « *vasculoplégie* » est la conséquence d'une **inhibition brutale du sympathique**, comme en témoignent les expériences de M. REILLY et de son école. L'azotémie vasomotrice s'apparente ainsi aux divers accidents du syndrome malin tel que le conçoivent M. MARQUÉZY et M^{lle} LADET.

Ce tableau de véritable « *vasodilatation passive* » est bien différent :

- de la *vasoconstriction active*, responsable des azotémies que l'on observe au cours des poussées hypertensives paroxystiques des adénomes médullo-surrénaux.
- de la *vasodilatation active* qui, en accélérant la circulation rénale, augmente habituellement la diurèse et ne paraît pas pouvoir entraîner d'azotémie.

VII. — Il est possible d'obtenir expérimentalement une élévation du taux de l'urée sanguine en agissant sur le sympathique rénal du lapin. Ces élévations restent toutefois modérées, car le lapin n'est pas un animal très sensible à ce point de vue.

Mais les expérimentations déjà faites ont donné des résultats que l'on peut apparenter aux manifestations de même ordre obtenues sur tout autre organe (intestins, système nerveux, poumons, etc.), en irritant des filets nerveux sans toucher au parenchyme lui-même.

VIII. — Une pareille conception met en évidence les deux points suivants :

a) Les *degrés* possibles de gravité, depuis la bénignité absolue jusqu'aux faits de même signification, mais de haute gravité.

b) Le *polymorphisme* de ces manifestations, car si nous nous sommes particulièrement limitée à l'azotémie, elles peuvent se présenter sous l'allure d'anurie, d'hématurie, d'albuminurie ou peut-être de syndromes rénaux plus complexes.

Nous tenons aussi à souligner leur coïncidence possible avec d'autres syndromes de même étiologie, à manifestations pulmonaires, cutanées, sanguines, encéphalitiques, articulaires, etc... et dont la présence permet dans certains cas de ramener l'azotémie à sa véritable cause.

IX. — Au point de vue clinique, ces azotémies vasomotrices méritent d'être distinguées des néphrites infectieuses ou toxiques, car malgré leur traduction souvent inquiétante, elles comportent non seulement un pronostic mais aussi un traitement, essentiellement différents.

Vu : le Président de la thèse,

M. LOEPER.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI (P.), BERTRAND-FONTAINE (Mme), WALLICH (R.) et FELDSTEIN (R.). — Contribution à l'étude des néphropathies d'origine nerveuse. *Presse Médicale*, 19 janvier 1938, p. 97.
- ACHARD, LEBLANC et ROUILLARD. — Néphrite aiguë de la fièvre typhoïde. *Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôp.*, 1914, t. II, p. 89.
- ACHARD et FEUILLÉ. — Sur la rétention d'urée dans les maladies aiguës. *Société Biol.*, 22 juin 1912, p. 1007.
- AUBERTIN et DESTOUCHES. — Un cas mortel d'intoxication bismuthique par stomatite et néphrite azotémique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1927, p. 199.
- AUBERTIN. — Azotémie post-hémorragique. *S. M. H. P.*, 12 février 1938.
- BERNARD (Et.) et LICHTWITZ. — Intoxication grave par le bichromate de potasse. Néphrite aiguë. Guérison. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1929, p. 281.
- BOIDE et SIMONIN. — Néphrite à la suite d'une vaccination triple. *Soc. de Méd. militaire française*, 9 décembre 1937.
- BOIDIS, BERTAUX et BEYRAUD. — Choc dramatique après transfusion. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 octobre 1919.
- BORDLEY. — Réaction à forme urémique consécutive à une transfusion sanguine. *Arch. of intern. Med.*, XXXV, février 1934.
- BOURGEOIS (Denise). — Les néphrites auriques des tuberculeux. *Thèse Paris*, 1936.
- BROCARD. — Physiologie de l'innervation hépatique. Action de l'innervation hépatique sur la fonction azotée du foie. *Thèse Paris*, 1937.

- CASTAIGNE (J.) et CHAUMERLIAC (J.). — Les azotémies extra-rénales du point de vue clinique. *Le Journal Médical français*, n° 9, septembre 1933. p. 311-315.
- CHAILLET. — Des encéphalites psychosiques aiguës azotémiques. *Thèse Paris*, 1932.
- CHALIER (J.), JEUNE (M.), RÉVOL (L.) (Lyon). — Valeur de l'azotémie et rôle des reins dans l'intoxication diphtérique humaine et expérimentale. *Gazette Médicale de France*, 1^{er}-15 septembre 1938.
- L'azotémie dans l'intoxication diphtérique du cobaye. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juin 1938.
- CHALIER (J.), JEUNE (M.), FOURNIER (R.). — Azotémie expérimentale par injection de toxine diphtérique chez le cobaye. *Soc. Biol. de Lyon*, 8 juillet 1935.
- CHALIER et FROMENT. — L'encéphalite typhique. *Journal de Médecine de Lyon*, juin 1930.
- CHALIER et BROCHIER. — Azotémie des diphtéries malignes, fréquence et valeur pronostique. *Lyon Médical*, n° 37, 11 septembre 1927.
- CONTE (M.). — Les affinités de la toxine streptococcique pour le système neuro-végétatif. *Thèse Paris*, 1937.
- COURTOIS (A.). — Les azotémies d'origine nerveuse. *Presse Médicale*, 1934, page 1255.
- De la valeur diagnostique et pronostique de l'azotémie dans un groupe d'encéphalites aiguës, *Soc. de Biol.*, 13 avril 1929.
- COURTOIS (A.) et RUSSEL (Mlle). — Note sur la valeur diagnostique et pronostique de l'azotémie dans un groupe d'encéphalites aiguës. *Soc. Clinique Méd. mentale*, mai 1929.
- DANIEL, FLORIAN et MIRCEA IONESCO. — Néphrite aiguë urémique après transfusion de sang entre individus compatibles. *Le Sang* n° 8, 25 mai 1935.
- DIMITRESCO MARET. — La néphrite azotémique silencieuse de la pneumonie. *Annales de Médecine*, 1935.
- DONZELOT. — Les hypertensions paroxytiques. *S. M. H.*, 23 novembre 1934.
- FAHR et BAZY. — Néphrite anaphylactique mortelle. *Toulouse Médical*, 1^{er} septembre 1933.

- FAURE-BAULIEU (M.) et CAHEN (Robert). — Néphrites toxiques aiguës. *Doin Paris*, 1935.
- FELDSTEIN (Roger). — Des néphropathies d'origine nerveuse. *Thèse Paris*, 1936.
- FISCHER. — Les azotémies extra-rénales. *Le Concours Médical n° 15 bis*, 25 avril 1934.
- FLANDIN, BRODIN et RADOT (P. V.). — Un cas d'empoisonnement aigu par le sel d'oseille. Azotémie passagère. *S. M. H.*, 29 mai 1914.
- FRIEDMANN. — Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. *Thèse Paris*, 1936.
- GASTINEL et CONTE. — Affinités expérimentales de la toxine streptococcique scarlatineuse pour le système neuro-végétatif. *C. R. Soc. Biol.*, 4 juillet 1936.
- GATÉ (J.) et MONTLAUR (H.). — Oligurie bismuthique et curable. *Soc. dermatologique*, 8 juin 1930.
- GIACARDY. — Un cas de mort après une injection I. V. de 0 gr. 30 de novar. *Bull. Soc. de dermatologie*, 10 avril 1924, p. 225.
- GILBERT, CHABROL et DUMONT. — L'azotémie au cours de la grippe. *Paris Médical*, 16 novembre 1918.
- GUBLER (A.). — Albuminurie. *Dictionnaire Dechambre*.
- HAMBURGER (J.). — Physiologie de l'innervation rénale. *Thèse Paris*, 1936.
- HARVIER et BAUMGARTNER. — Hypertension artérielle. *P. M.*, 9 janvier 1937.
- HERMANN. — La réaction des nerfs splanchniques dans l'hypertension artérielle permanente. *Presse Médicale*, 1937, p. 41.
- HERR (Mlle). — Les néphropathies graves consécutives à la transfusion sanguine. *Thèse Paris*, 1933.
- ISRAËL (R.). — Etude sur l'hypertension d'origine rénale. *Thèse Paris*, 1938.
- JACCOUD. — De l'albuminurie. *Thèse*, 1861.
- KARLSRUHE. — La pathologie du sympathique au cours de la grippe. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1919, VI, p. 1208.
- KOHEN (Ignace). — La néphrite anaphylactique. *Thèse Paris*, 1931.

- KOWALEZYK (Mme J.). — La néphrite comme état allergique. *Polska Gazetta Lekarska*, 13 décembre 1936, p. 961-964.
- LADET (Mlle). — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Etude clinique, anatomique et pathogénique. Rôle du système neuro-végétatif. *Thèse Paris*, 1937.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Syndromes sympathiques expérimentaux. *Progrès Médical*, 1923, p. 534.
- LANYDON BROWN. — Sur le rôle du système nerveux sympathique dans les maladies. *The Lancet*, 1910, p. 827.
- LAROCHE (Guy). — Septicémie à pneumobacilles de Friedlander. Mort avec azotémie survenue à la suite d'injection de gonacrine. *S. M. H. P.*, 23 avril 1937.
- LAUBRY et BERNAL (P.). — Signes rénaux des hypertensions paroxystiques. *S. M. H.*, 23 novembre 1934.
- LEGENDRE. — Les accidents rénaux de la transfusion sanguine. *Thèse Paris*, 1934.
- LEMIERRE et CATTAN. — Les azotémies de la fièvre typhoïde. *Paris Médical*, 18 octobre 1930.
- LEMIERRE. — Les néphrites azotémiques précoces de la scarlatine. *Annales de Médecine*, t. 38, n° 1, juin 1935.
- Les néphrites azotémiques précoces de la scarlatine. *Le Bulletin Médical*, 30 septembre 1933.
- LEMIERRE. — Sur deux cas de néphrite aiguë post-sérothérapique. *La Pratique Médicale Française*, décembre 1937.
- Néphrites érysypélateuses et sulfamidothérapie. *S. M. H. P.*, 1940, p. 506.
- LEREBoullet, Gournay, Donato. — La fonction rénale dans la diphtérie. *Annales Médicales*, 1931, I.
- LESNÉ. — Forme azotémique de l'intolérance rénale. *Soc. hématalogique*, 18 mars 1932.
- LEWIS (S.). — Essai sur le rôle du système neuro-végétatif dans les accidents de la chimiothérapie et les maladies infectieuses. *Thèse Paris*, 1939.
- LIÈGE et HERR (Mlle). — Les néphropathies graves de la transfusion sanguine. *Annales de Méd.*, novembre 1933.
- MARCHAND (L.) et COURTOIS (A.). — Les encéphalites psychiques aiguës azotémiques, 1935.
- MAY (Et.), Mozziconacci et Wetzlar (Mlle). — Grippe à forme vasculoplégique, pulmonaire et rénale avec azotémie

- aiguë. *Presse Médicale*, 21-24 août 1940 ; *Soc. Méd. des Hôp.*, 16 août 1940.
- Le traitement des endosymphathoses. *Congrès français de Médecine*, 1936.
- MAY (Et.), KAPLAN (M.), BOLGERT (M.). — Azotémie aiguë consécutive à une injection d'arsénobenzol. *Presse Médicale*, 25 mai 1929.
- MAY (Et.). — Le sympathique et ses lois générales. *Revue critique de pathologie et de thérapeutique*, 1934, p. 223-230.
- Un cas de léthargie passagère avec oligurie, azoturie et azotémie. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1918, 28 juillet, p. 888.
- MERCKLEN. — L'azotémie dans les affections aiguës. *Paris Médical*, 25 décembre 1920.
- MERCKLEN (K.) et KUDELSKI. — Sur la valeur pronostique de l'azotémie dans les affections aiguës. *Soc. Méd. des Hôp.*, 20 juin 1919.
- MAURIAC (Pierre). — Des endosymphathoses. *Presse Médicale*, 8 sept. 1937.
- MILHIT (J.) et FOUQUET (J.). — La néphrite anaphylactique. *Gazette Médicale de France*, 15 septembre 1932.
- NOBÉCOURT. — De la rétention des chlorures et de l'urée dans les néphrites des enfants. *Presse Médicale*, 1919, n° 35, p. 341.
- OLMER et SARRADON. — Néphrite azotémique mortelle après injection de 5 cg. d'un sel d'or intramusculaire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934, p. 1753.
- PASTEUR V.-RADOT, DÉROT (M.) et GAUTHIER-VILLARS (Mlle). — Néphrites expérimentales obtenues par l'injection au lapin de filtrats streptococciques. *Annales de Médecine*, n° 1, juin 1935.
- PASTEUR V.-RADOT, GAUTHIER-VILLARS (Mlle). — Modifications apportées au sérum des lapins par des saignées répétées. *Soc. de Biologie*, 23 mars 1935, p. 1185.
- PASTEUR V.-RADOT, DÉROT et GAUTHIER-VILLARS (Mlle). — Néphrites expérimentales arsénicales. *Soc. de Biologie*, 22 juin 1935.
- RATHERY (F.) et MICHEL. — Néphrite aiguë, anurie et mort consécutive à l'ingestion répétée de petites doses de sous-acétate de plomb. *S. M. H.*, Paris, 1923, p. 962.

- RATHERY. — Influence du système nerveux sur la sécrétion rénale. *Traité de physiologie normale et pathologique*.
- REDLICH. — *Wiener klin. Woch.*, N° 13, 1925, p. 359.
- RICHET (fils) et COUDER (R.). — Deux cas d'azotémie tryptaflavinique. Etude clinique et expérimentale. *S. M. H.*, 21 novembre 1930, p. 1590.
- RICHET (fils), TZANCK et COUDER (R.). — La néphrite anaphylactique existe-t-elle? *Journal Méd. Français*, t. XIX, mai 1930.
- RICHET (fils) et DUBLINEAU (J.). — La régulation du métabolisme azoté par les centres nerveux. *Congrès intern. de physiol.* Rome, août-sept. 1932 et *Journal de physiol. et de pathol. générale*, 1933, XXXI, p. 64-81.
- RIVALIER (E.), PHAM, DECOURT et BROCARD. — Etude expérimentale de certains accidents dus aux arsénobenzols. Rôle du système neuro-végétatif dans leur production. *Annales dermatol. et Syphil.*, mars 1939, t. X, n° 3, p. 179.
- ROCH. — L'azotémie sans lésions rénales. *J. de Méd.*, Paris, 29 janvier 1931.
- ROGER (H.) et POURSINES (Y.). — Insuffisance rénale et maladies nerveuses *Congrès d'Evian* 1938.
- ROSSI (Paul). — Les azotémies extra-rénales d'origine nerveuse chez l'animal. *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale* août 1939.
- TOULOUSE, MARCHAND et COURTOIS. — Les encéphalites psychosiques secondaires. *Presse Médicale* n° 26, 1^{er} avril 1931, p. 464.
- TZANCK (A.) et MOLINE. — Néphrites de la transfusion. *Paris Médical*, 19 octobre 1935.
- TZANCK (A.). — Immunité, intolérance, biophylaxie, 1932.
— Les néphrites anaphylactiques (intolérances rénales). *Soc. Méd. des Hôp.*, 5 juin 1931.
- TZANCK (A.) et COTTET. — Les intolérances rénales. *Presse Médicale*, 14 mars 1934.
- TZANCK (A.) et COTTET. — Néphrite azotémique mortelle après 1 cc. de novar chez un malade atteint de pleurésie. *Presse Médicale*, 14 mars 1934.

- TZANCK (A.) et WEILLER. — Anurie après injection d'anthéma. *Soc. Méd. des Hôp.*, 5 juin 1931.
- TZANCK (A.). — Accidents des arsénobenzols. *Bull. acad. de Médecine*, 24 mai 1927.
- La place des intolérances rénales dans le classement des néphropathies. *P. M.* 9 mai 1936, p. 761.
- VARELA (B.) et RUBINO (Montevideo). — *Annales de Médecine*, t. 37, n° 3, mars 1935.
- VARELA (B.) RUBINO (P.). — Mécanisme général des azotémies d'origine extra-rénale. *Le Journal Méd. français*, sept. 1933, t. XXII, n° 19.
- VASSILEVSKY. — Fonction uréogénique du foie. *Revue Méd. Chirurgicale des maladies du foie, du pancréas et de la rate*, mars-avril 1939.
- WAREMBOURG, DEMARET et BERTRAND. — Abscess du cerveau avec hyperazotémie extra-rénale d'origine nerveuse. *L'Echo Médical du Nord*, 5 novembre 1938.
- WITTS. — Néphrite aiguë azotémique après transfusion. Mort. *The Lancet*, 22 juin 1929.